

Klinische Studie zum Vergleich des
schmerztherapeutischen Effektes von
Mikroreizstrom-Therapie versus Placebo bei
schmerzhafter diabetischer Neuropathie

Dissertationsschrift

zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von
Michael Wähner
aus Räckelwitz

Dresden 2011

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Sabatowski

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter E. H. Schwarz

Tag der mündlichen Prüfung: 29.05.2012

gez.: Fr. Prof. Dr. med. Angela Rösen-Wolff

Vorsitzende der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	12
1.1	Die medizinische Relevanz des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen	12
1.2	Diagnostik und Klinik der diabetischen Polyneuropathie	14
1.3	Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie	18
1.3.1	Das nozizeptive System	18
1.3.2	Pathophysiologie der diabetischen Polyneuropathie	22
1.3.3	Schmerzentstehung und Schmerzchronifizierung am geschädigten peripheren Nerv	29
1.4	Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie	31
1.4.1	Medikamentöse Therapie	31
1.4.2	Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)	33
1.4.2.1	Einteilung der TENS-Therapie	33
1.4.2.2	Theoretische Modelle zur Wirkung von TENS	35
1.4.3	Andere Therapieoptionen	38
1.5	Zielstellung	39
2	Patienten und Methodik	40
2.1	Studiendesign	40
2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	41

Inhaltsverzeichnis

2.3	Studienablauf	44
2.4	Die erhobenen Scores	47
2.5	Statistische Methoden	53
3	Ergebnisse	55
3.1	Charakteristik der Studiengruppen, Verträglichkeit der Therapie und Drop-Outs	55
3.2	Prüfung der erhobenen Variablen auf Normalverteilung	58
3.3	Einfluß der Micro-TENS Therapie auf den Neuropathic Pain Score	58
3.3.1	Analyse des Summenscores des NPS	58
3.3.1.1	Darstellung des Therapieeffektes	58
3.3.1.2	Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion des Scores durch die Therapie	59
3.3.1.3	Analyse des Therapieeffektes auf den NPS	63
3.3.2	Analyse von Einzelfaktoren des NPS	63
3.3.2.1	Darstellung des Therapieeffektes pro Patient basierend auf einer NRS	64
3.3.2.2	Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion von ausgewählten Einzelfaktoren des NPS durch die Therapie	67
3.3.3	Analyse der täglichen Schmerzattacken zu Beginn und am Ende der Therapie	68
3.4	Einfluß der Micro-TENS Therapie auf den Pain Disability Index	69
3.4.1	Darstellung des Therapieeffektes	69
3.4.2	Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion des Scores durch die Therapie	69
3.4.3	Analyse der Ansprechraten auf die Therapie	69

Inhaltsverzeichnis

3.5	Einfluß der Micro-TENS Therapie auf die Allgemeine Depressionsskala . .	73
3.5.1	Darstellung des Therapieeffektes und Auswertung des ADS als Screeninginstrument für depressive Episoden	73
3.5.2	Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion des Scores durch die Therapie	73
3.5.3	Analyse der Ansprechraten auf die Therapie	75
4	Diskussion	76
4.1	Interpretation der Ergebnisse	76
4.2	Wirkmodelle der Mikroreizstromtherapie (MENS)	82
4.3	Das Ergebnis im Vergleich mit ähnlichen Studien	86
4.4	Methodenkritik und Limitation der Studie	92
4.5	Zusammenfassung	93
	Literaturverzeichnis	96
	Danksagung	113
	Erklärung des Verfassers	114
	Thesen	115

Tabellenverzeichnis

3.1	Patientencharakteristik und Ausgangswerte (Zeitpunkt T1) von PDI, ADS und NPS in Verum- und Kontrollgruppe	56
3.2	Analgetische und antidepressive Medikation in Verum- und Kontrollgruppe	58
3.3	Test auf Normalverteilung von PDI, ADS, NPS, sowie für die durchschnittliche Nervenschmerzstärke, die „Schmerzunerträglichkeit“ und die Intensität der Empfindung „Brennen“ auf einer NRS jeweils zu den drei Zeitpunkten T1, T2 und T3	59
3.4	Durchschnittliche Reduktion von PDI, ADS und NPS direkt nach Therapie und ein Monat nach Therapie im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Therapie jeweils in Verum- und Kontrollgruppe	63
3.5	Ansprechraten auf die Therapie bezogen auf PDI, ADS und NPS im Zeitraum von Therapiebeginn bis 1 Monat nach Therapie in Verum- und Kontrollgruppe	64
3.6	Mittlere Reduktion der Nervenschmerzstärke, der „Schmerzunerträglichkeit“ und der Intensität der Empfindung „Brennen“ auf einer NRS direkt nach Therapie (T2) und einen Monat nach Therapie (T3) im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Therapie (T1) getrennt in Verum- und Kontrollgruppe	68
3.7	Durchschnittliche Anzahl an Schmerzattacken mit Standardabweichung zu den Zeitpunkten T1 und T2 in Verum- und Placebogruppe	69

Tabellenverzeichnis

3.8	Anzahl und Anteil an Patienten mit dem Verdacht auf Erkrankung an einer depressiven Episode in Verum- und Kontrollgruppe jeweils zu den drei Zeitpunkten T1, T2 und T3	75
4.1	Klinische Studien zur Wirksamkeit von TENS bei schmerzhafter, diabetischer Polyneuropathie (erster Teil)	87
4.2	Klinische Studien zur Wirksamkeit von TENS bei schmerzhafter, diabetischer Polyneuropathie (zweiter Teil)	88

Abbildungsverzeichnis

1.1	Darstellung des nozizeptiven Systems (PAG = periaquäduktale Graue; NRM = Nucleus reticularis (medialis))	19
1.2	Verlauf und Verschaltung der Schmerzbahn im Rückenmark (rechter Teil) und Darstellung der Hemmung der Weiterleitung von Schmerzimpulsen im Hinterhorn durch A β - und A δ -Fasern aus der Peripherie (linker Teil, siehe Abschnitt 1.4.2.2)	21
1.3	Deszendierende Nervenbahnen der Schmerzhemmung	23
1.4	Überblick der veränderten Stoffwechselwege im peripheren Nerv bei Hyperglykämie	25
1.5	Mögliche Interaktionen verschiedener pathogenetischer Mechanismen der Polyneuropathie getriggert durch Hyperglykämie	28
2.1	Darstellung des Studiendesigns als Flussdiagramm	42
2.2	Anamnese und Untersuchungsbogen	45
2.3	Versuchsanordnung mit dem PhySys® der Firma Zimmer	46
2.4	Der Pain Disability Index, ein Fragebogen zur Beurteilung von schmerzbedingter Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens aus dem „Fragebogen für Schmerz-Patienten“ der DGSS von 1996	48
2.5	Die Allgemeine Depressions Skala aus dem „Fragebogen für Schmerz-Patienten“ der DGSS von 1996	49

Abbildungsverzeichnis

2.6	Fragebogen zu Nervenschmerzen (Neuropathic Pain Scale) Seite 1	50
2.7	Fragebogen zu Nervenschmerzen (Neuropathic Pain Scale) Seite 2	51
3.1	Verlauf des NPS-Summscores getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe jeweils als Boxplot.	60
3.2	Veränderung des NPS-Scores pro Patient in der Verumgruppe	61
3.3	Veränderung des NPS-Scores pro Patient in der Placebogruppe	62
3.4	Verlauf der Schmerzintensität auf einer NRS getrennt nach Verum- und Placebogruppe jeweils als Boxplot	65
3.5	Verlauf der Schmerzbewertung pro Patient auf einer NRS in der Verumgruppe	66
3.6	Verlauf der Schmerzbewertung pro Patient auf einer NRS in der Placebogruppe	67
3.7	Verlauf des PDI getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe jeweils als Boxplot	70
3.8	Veränderung des PDI-Scores pro Patient in der Verumgruppe	71
3.9	Veränderung des PDI-Scores pro Patient in der Placebogruppe	72
3.10	Verlauf des ADS getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe jeweils als Boxplot	74

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
AGE	Advanced Glycosylated Endproducts
AMPA-R	α -Aminohydroxymethylisoxazolpropionsäure-Rezeptor
ATP	Adenosintriphosphat
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BMI	Body-Mass-Index
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGSS	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e. V.
dPNP	diabetische Polyneuropathie
EK	Ethikkommission
EMS	Externe Muskelstimulation
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HF-TENS	High Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
HT-N	High-Threshold-Neurone
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1

Abbildungsverzeichnis

LF-TENS	Low Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
MENS	Micro Electrical Nerve Stimulation
MRT	Magnetresonanztomographie
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NF- κ B	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NGF	Nerve Growth Factor
NLG	Nervenleitungsgeschwindigkeit
NMDA-R	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NPS	Neuropathic Pain Scale
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAVK	Periphere Arterielle Verschußkrankheit
PDI	Pain Disability Index
QST	Quantitative Sensorische Testung
T1	Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Behandlung in vorliegender Studie
T2	Zeitpunkt am letzten Tag der Behandlung in vorliegender Studie
T3	Zeitpunkt einen Monat nach der letzten Behandlung in vorliegender Studie
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
VAS	Visuelle Analogskala
WDR-N	Wide Dynamic Range Neuron
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Die medizinische Relevanz des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen

Der Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Nach Schätzungen von Wild et al. [1] waren im Jahr 2003 rund 194 Millionen Menschen weltweit betroffen und im Jahr 2025 werden prognostisch 334 Millionen Menschen betroffen sein. In Deutschland wird der Anteil an Diabetespatienten mit 7 % der Gesamtbevölkerung angegeben, was 5,7 Millionen Patienten entspricht [2]. Rathmann et al. [3] schätzen den Anteil der Diabetespatienten an der Bevölkerung unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer an Erkrankten ohne Diagnose sogar auf 10 %. Damit hat der Diabetes mellitus mit seinen Folgeerkrankungen eine hohe medizinische Relevanz. Zu diesen Erkrankungen gehört die diabetische Angio-, Retino-, Nephro- und Neuropathie. Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass im Mittel 22 - 23 % der Diabetespatienten eine Polyneuropathie entwickeln [4]. Aufgrund der Nervenschädigung haben wiederum 7 - 13 % der Patienten mit einer Neuropathie Schmerzen [5]. Die Angaben zu der Anzahl an Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (dPNP) variieren jedoch. So berichten Daousi et al. [6] im Gegensatz dazu von bis zu 25 % aller Diabetespatienten, welche an einer schmerzhaften dPNP erkranken.

Unabhängig davon besteht ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens einer dPNP und der Dauer der Diabeteserkrankung. Dabei haben Young et al. [4] ge-

1 Einleitung

zeigt, dass die Prävalenz der dPNP bei Patienten mit einer Diabetesdauer von weniger als fünf Jahren 20,8 % im Vergleich zu einer Prävalenz von 36,8 % bei Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als zehn Jahren beträgt. Da die Lebenserwartung von Patienten mit Diabetes durch moderne Behandlungsstrategien ansteigt, ist folglich auch mit einer erhöhten Rate an Langzeitkomplikationen des Diabetes und damit in Zukunft auch mit einer erhöhten Inzidenz der schmerzhaften dPNP zu rechnen. Die Tatsache, dass neuropathische Schmerzen bei Diabetespatienten nach Ouyang et al. [7] die Lebensqualität am stärksten negativ beeinflussen, macht eine Suche nach effektiven Therapien notwendig. Dabei sind die derzeitigen Optionen zur Behandlung der Erkrankung jedoch als unbefriedigend einzuschätzen. Zin et al. [8] haben dementsprechend konstatiert, dass nur 60 % der Patienten mit schmerzhafter dPNP auf die aktuell verfügbaren medikamentösen Behandlungen ansprechen. Folglich werden neue sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen benötigt.

Eine Möglichkeit besteht in der Behandlung mit elektrischen Strömen, wie sie hauptsächlich in Form von transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) praktiziert wird. Diese Therapie wurde auf der Basis der Schmerzforschung in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt. Von Bedeutung war die von Melzack und Wall 1965 [9] (siehe Abschnitt 1.4.2.2) veröffentlichte Gate-Control-Theorie, welche das Interesse für die elektrische Schmerztherapie weckte und die zum Teil bis heute noch gültigen Voraussetzungen für das physiologische Verständnis der Behandlung schuf. TENS wird auch heutzutage noch oft angewendet. Beispielsweise wird diese Reizstrombehandlung nach Davies et al. [10] bei 10 % der Patienten mit neuropathischen Schmerzen zur Ersttherapie vor der Überweisung in eine Schmerzambulanz im Vereinigten Königreich genutzt. Die Evidenz zur Wirksamkeit von TENS bei chronischen Schmerzen ist jedoch laut einem Review der Cochrane Collaboration [11] nicht ausreichend untersucht. Ein Grund dafür liegt seitens des Studiendesigns in der oft unzureichenden Verblindung der Studien, da TENS bei der Anwendung mit hohen Stromstärken spürbare Empfindungen ver-

1 Einleitung

ursacht. Eine Placebo-TENS-Behandlung ruft dagegen keine spürbaren Empfindungen hervor. Damit können die Studienteilnehmer ggf. zwischen Verum- und Placebothherapie unterscheiden. Wenn sich nun die Studienteilnehmer einer Placebothherapie bewusst sind, so werden die Erwartungen an die Therapie auch deutlich geringer ausfallen, als bei Patienten, welche sich einer Verumbehandlung bewusst sind. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese Erwartungshaltung auch molekularbiologische Einflüsse auf z. B. die Aktivität von μ -Opioidrezeptoren in bestimmten Arealen des Zentralnervensystems hat [12, 13, 14]. Somit kann ein starker Therapieeffekt durch die unterschiedliche Erwartungshaltung in den Studiengruppen bei unzureichender Verblindung vorgetäuscht werden. Dies macht die Notwendigkeit von klinischen Studien mit adäquater Verblindung zur Beurteilung der Wirksamkeit von TENS bei schmerzhafter dPNP deutlich. In der vorliegenden Studie wird als Alternative die micro-TENS-Therapie, auch als „microelectrical nerve stimulation“ (MENS) bezeichnet, untersucht, da diese durch geringe Stromstärken keine spürbaren Empfindungen verursacht.

1.2 Diagnostik und Klinik der diabetischen Polyneuropathie

Unter dem Begriff der „diabetischen Polyneuropathie“ werden allgemein verschiedene Komplikationen zusammengefasst, die durch Störungen der Nervenfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus hervorgerufen werden. Boulton et al. [15] definieren die dPNP als das „Vorhandensein von Symptomen oder Zeichen einer Dysfunktion eines peripheren Nerves bei Personen mit Diabetes mellitus, nachdem andere Gründe dafür ausgeschlossen wurden.“ Die Abklärung von anderen Ursachen wird hierbei besonders hervorgehoben, da bis zu zehn Prozent der peripheren Polyneuropathien bei Diabetespatienten auf andere nicht diabetische Ursachen zurück zu führen sind [16]. Zudem gestaltet sich der Diagnoseprozess oft schwierig, da Patienten auch bei Fehlen von neuropathischen Schmerzen oder Parästhesien an einer dPNP erkrankt sein können. In diesem Fall überwiegen die

1 Einleitung

von manchen Autoren als Negativsymptome bezeichneten Sensibilitätsausfälle, welche nicht von allen Patienten bemerkt werden. Es kommt erschwerend hinzu, dass Patienten, welche an Diabetes mellitus erkranken und typische Symptome zeigen, zusätzlich auch an einer anderen Krankheit leiden können, welche die Polyneuropathie verursacht. So sprechen vorwiegend motorische Ausfälle, eine rasche Entwicklung der Symptomatik, stark ausgesprägte Asymmetrie, Hirnnervenstörungen, Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten, eine positive Familienanamnese für eine Polyneuropathie und ein diagnostizierter Diabetes mellitus ohne weiterer Langzeitkomplikationen (Retinopathie, Nephropathie) differentialdiagnostisch eher für andere Ursachen der Polyneuropathie [17]. Um die Diagnose einer dPNP zu bestätigen, bedarf es nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie typischer Symptome über mindestens acht Wochen, einer klinischen Untersuchung, einer elektrophysiologischen Testung und der Erhebung von bestimmten Laborparametern (Vitamin B₁₂, C-reaktives Protein, Carbohydrat deficient transferrin, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, HbA_{1c}, mean cell volume (MCV), Nüchternblutzucker, Differenzialblutbild, Creatinin, Bence-Jones-Proteinurie, Immunfixation, Elektrolyte, Thyreotropin) zum Ausschluß der häufigsten alternativen Ursachen für eine PNP [17]. Für den Nachweis der Erkrankung an einer Small-Fiber-Neuropathie als besondere Unterform der diabetischen Neuropathie (siehe unten) wird die Quantitativ Sensorische Testung (QST) und die Quantifizierung der Hautinnervation mittel Stanzbiopsie zur Diagnosestellung herangezogen, da diese mit Routine-Elektrophysiologie nicht zu erfassen ist. Für die Diagnose eines Sonderfalles der dPNP, der asymmetrischen diabetischen Neuropathie, wird eine Nervenbiopsie i. d. R. des Nervus suralis, welche an einem dafür ausgewiesen neurologischen Zentrum durchgeführt werden sollte, empfohlen [17]. Es wurde diskutiert, ob die QST die elektrophysiologische Testung zur Diagnose einer dPNP ersetzen könne. Nach England et al. [18] sind jedoch die Ergebnisse der QST als Ersatz für eine elektrophysiologische Testung in klinischen Studien zu heterogen, weshalb ihre Bedeutung bei der Diagnosestellung der

1 Einleitung

dPNP weiter erforscht werden muss.

Die Einteilung der dPNP ist nicht einheitlich. Je nach Autor und Region werden die diabetischen Polyneuropathien nach vermutetem ätiologischem Mechanismus, klinischen Symptomen oder topographischen Aspekten klassifiziert. Die Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten wird dabei am häufigsten genutzt und hat sich am ehesten bewährt [15, 19].

Grundsätzlich werden nach Bradley et al. [20] drei Pathomechanismen, welche bei Diabetes zu einer Polyneuropathie führen können, unterschieden. Den wichtigsten Anteil der Neuropathien bildet dabei die distal symmetrische Polyneuropathie, welche vor allem durch den erhöhten Blutzuckerspiegel und dessen Wirkung am peripheren Nerv selbst bedingt ist [21]. Daneben gibt es die sogenannte Multiplex Neuropathie, welche durch Schädigung der Vasa nervorum im Rahmen der diabetischen Mikroangiopathie entsteht. Als klinisches Bild imponieren hierbei akute Schmerzen und multiple motorische Ausfälle aufgrund einer Unterversorgung einzelner peripherer Nerven, welche nicht symmetrisch am Körper verteilt sind [20]. Häufig betroffen sind hier der N. femoralis oder die Spinalnerven der Rumpfwand. Im Verlauf kommt es dann meist zu Atrophien der zugehörigen Muskeln. Ein anderer Mechanismus führt über die Nierenschädigung bei oft länger bestehendem Diabetes mellitus zu chronischer Niereninsuffizienz und in der Folge zu einer vor allem distal symmetrischen Polyneuropathie, ausgelöst durch Akkumulation neurotoxischer Metabolite.

Im Folgenden soll genauer auf die häufige, distal symmetrische Polyneuropathie eingegangen werden. Es handelt sich prinzipiell um eine gemischt demyelinisierende und axonal degenerierende Polyneuropathie. Der typische Verlauf der Erkrankung mit beidseitigem Beginn am distalen Bein impliziert, dass bei dieser Neuropathie die längsten Axone des peripheren Nervensystems am anfälligsten für die Schädigungen, ausgelöst durch hohe Blutzuckerkonzentrationen, sind. Diese Form der Neuropathie wird des Weiteren in verschiedene Unterformen, je nach betroffenen Nervenfasern, unterteilt. Zu-

1 Einleitung

nächst kann teilweise schon bei einer gering gestörten Glukosetoleranz eine „small fiber“ Polyneuropathie entstehen [22, 23]. Bei dieser sind sensible, gering markhaltige A δ - und marklose C-Nervenfasern, welche die Qualitäten Schmerz und Temperatur übertragen, betroffen. Die Patienten klagen bei dieser Form der PNP über schmerzhaftes Wahrnehmen von starker Kälte oder Hitze. Häufig kommt es zusätzlich zu trophischen Veränderungen und Störungen der Schweißsekretion der Fußhaut, da die postganglionären sympathischen C-Nervenfasern ebenfalls durch die PNP geschädigt werden. Bei anhaltender schlechter Blutzuckereinstellung können dann im weiteren Verlauf des Diabetes mellitus auch Fasern der epikritischen Sensibilität für Propriozeption (A α -Fasern) und Berührung (A β -Fasern) geschädigt werden.

Typische klinische Symptome der distal symmetrischen Polyneuropathie im Durchschnitt 8 bis 10 Jahre nach Beginn des Diabetes mellitus sind nach Bradley et al. [20]:

- aufsteigende Sensibilitätsausfälle für Schmerz, Temperatur, Vibration und Berührung
- ab Überschreiten des Unterschenkels meist auch Beginn der Sensibilitätsausfälle an den Fingern
- im fortgeschrittenen Stadium können leichte motorische Defizite bei Zehenstreckung oder -beugung, sowie bei Dorsal- oder Plantarflexion des Fußes bestehen
- fehlender Achillessehnenreflex
- Parästhesien in Form von Kribbeln, Brennen, Kältegefühl oder Stechen der Beine
- Allodynie / evozierte Schmerzen beim Tragen von Socken oder in der Nacht unter der Bettdecke (ist jedoch seltener als bei Neuropathien anderer Ursachen [24])
- in der Nacht zunehmende brennende Schmerzen

Eine Besonderheit bildet die „Insulinneuritis“. Hierbei kommt es einige Woche nach Beginn einer Insulintherapie zu akuten neuropathischen Schmerzen. Es zeigen sich da-

1 Einleitung

bei in Biopsien des N. suralis Zeichen einer chronischen Neuropathie mit prominenter regenerativer Aktivität, epineurale arteriovenöse Shunts und Gefäße, welche morphologische Ähnlichkeiten zu neuen Gefäßen bei Neovaskularisation in der Retina besitzen [25]. Insgesamt können, was den Verlauf der dPNP betrifft, viele Parallelen zu einer diabetischen Retinopathie bei plötzlich einsetzender Blutzuckereinstellung gezogen werden, da es hierbei auch zu einer anfänglichen, reversiblen Verschlechterung kommt [26]. Die neuropathischen Schmerzen bilden sich gewöhnlich bei Fortsetzung der Insulintherapie langsam zurück.

Im Hinblick auf die vorliegende Studie ist wichtig zu erwähnen, dass kurzfristige Schwankungen des Blutzuckerspiegels keinen großen Einfluß auf den Verlauf von neuropathischen Schmerzen bei Diabetespatienten zu haben scheinen. So waren starke Veränderungen in der Schmerzintensität über mehrere Stunden nicht mit signifikanten Veränderungen der Blutzuckerkonzentration assoziiert [27]. Auch die Induktion einer akuten Hyperglykämie für eine Stunde hat den Grenzwert für die Empfindung von Hitzeschmerzen bei Diabetikern ohne Symptomen einer Neuropathie nicht verändert [27].

1.3 Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie

1.3.1 Das nozizeptive System

Im Folgenden werden die an der Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung beteiligten anatomischen Strukturen (Abbildung 1.1 auf der nächsten Seite) erläutert. Darauf aufbauend soll dann in den späteren Abschnitten die Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie und die Wirkung von TENS bzw. MENS besser verständlich werden.

In der Haut werden Schmerzen über Nozizeptoren wahrgenommen. Dies sind freie Nervenendigungen oder Tastorgane, welche auf Gewebsschädigung reagieren und die schäd-

1 Einleitung

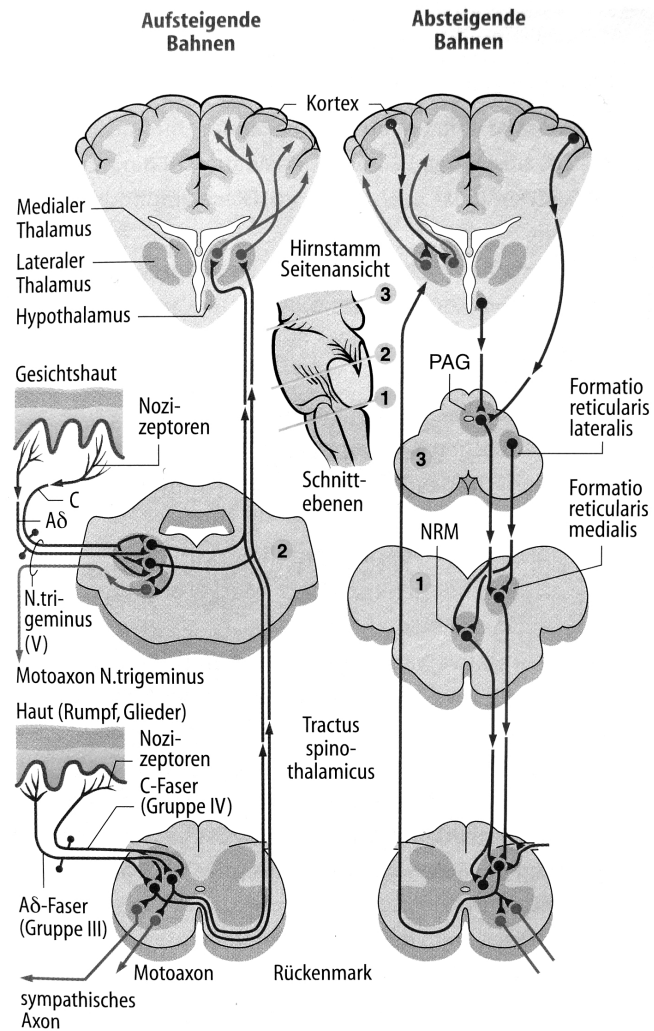


Abbildung 1.1: Darstellung des nozizeptiven Systems (PAG = periaquäduktale Graue Substanz; NRM = Nucleus reticularis (medialis))

nach: Schmidt et al. (2000): „Physiologie des Menschen“ [28]

1 Einleitung

lichen Signale zu einer Serie von elektrischen Impulsen verdichten. Diese Impulse werden dann über dünne markhaltige A δ - und marklose C-Fasern weitergeleitet. Jedoch übermitteln diese beiden Fasertypen nicht nur nozizeptive Reize. Unter den A δ -Afferenzen gibt es beispielsweise eine Gruppe von empfindlichen Sensoren für Kälte und unter den C-Fasern empfindliche Sensoren für Wärme. Überschwellige nozizeptive Reize aktivieren nur etwa 10 bis 25 % der A δ -Fasern [29]. So entsteht schnell ein scharfes und sehr genau lokalisierbares Schmerzerlebnis, welches bei wiederholtem Reiz schwächer wird und auch als somatischer Schmerz bezeichnet wird. Im Gegensatz dazu reagieren 50 bis 80 % der langsam leitenden C-Fasern auf nozizeptive Reize. In diesem Fall tritt ein schlecht lokalisierbares und dumpfes Gefühl auf. Diese Wahrnehmung wird nun im Gegensatz zu den A δ -Fasern bei wiederholtem Reiz verstärkt [29]. Die A δ - und C-Fasern treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark ein. Die A δ -Fasern synaptieren mit den zweiten Neuronen der Schmerzbahn (Projektionsneuronen) in Lamina I und V (nach Rexed) des Hinterhornes, die C-Fasern mit Projektionsneuronen in Lamina II (siehe Abbildung 1.2 auf der nächsten Seite). In Lamina V befinden sich Neurone, die oft konvergenten Antrieb von nozizeptiven und nichtnozizeptiven Afferenzen enthalten. Dies sind die sogenannten Wide-dynamic-range-Neurone (WDR). Neben dieser Art des zweiten Neurons der Schmerzbahn gibt es hauptsächlich in Lamina I und II die High-threshold-Neurone (HT). Der Name dieser Neurone gibt an, dass sie nicht auf leichte Berührung z. B. mit einem Pinsel oder leichten Druck reagieren. Sie sprechen nur auf starke mechanische Reize an, die auch primäre nozizeptive Afferenzen erregen. Im Gegensatz dazu antworten WDR-Neuronen bereits auf leichte Berührungsreize, welche zentral nicht als Schmerz wahrgenommen werden. Jedoch kodieren die WDR-Neurone die Intensität verschieden starker noxischer Reize (leichtes oder starkes Drücken) in ihrer Aktionspotentialfrequenz, weshalb auch die Afferenzen der WDR-Neurone ab einer bestimmten Intensität zentral als Schmerz wahrgenommen werden können.

Teilweise sind inhibierende Interneurone zwischen die Projektion der Schmerzfasern aus

1 Einleitung

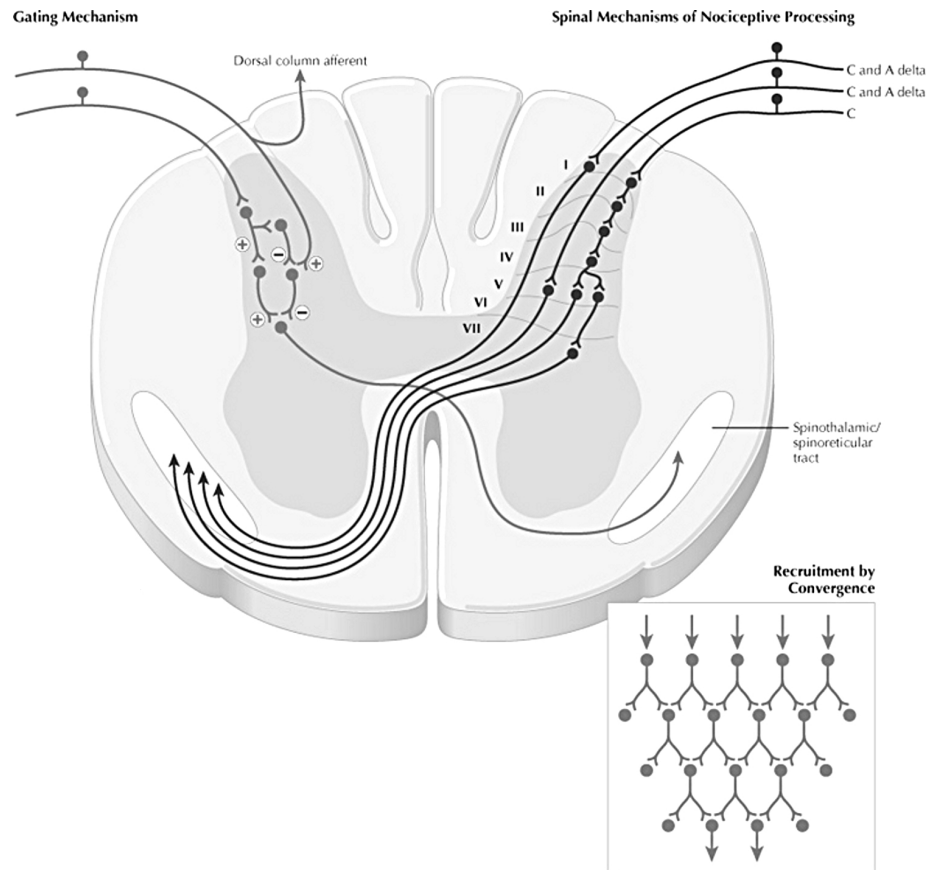


Abbildung 1.2: Verlauf und Verschaltung der Schmerzbahn im Rückenmark (rechter Teil) und Darstellung der Hemmung der Weiterleitung von Schmerzimpulsen im Hinterhorn durch A β - und A δ -Fasern aus der Peripherie (linker Teil, siehe Abschnitt 1.4.2.2)

nach: Felten D.; Shetty A. N. (2009): „Netter’s atlas of neuroscience” [30]

1 Einleitung

der Peripherie auf das zweite Neuron der Schmerzbahn geschaltet. Die zweiten Neurone kreuzen zur kontralateralen Seite und ziehen über den Tractus spinothalamicus nach zentral. Der Tractus spinothalamicus hat auf dem Weg zum Thalamus Verbindung zum Hirnstamm und zum sogenannten periaquäduktalen Grau (Abbildung 1.1 auf Seite 19). Nach Erreichen des Thalamus projizieren Neurone einerseits in den somatosensorischen Kortex, wo jedem Hautareal ein zuständiger Rindenbereich zugeordnet wird und der Schmerz nun bewusst wahrgenommen wird. Andererseits projizieren Neurone der Schmerzbahn auch in den Hypothalamus, den vorderen cingulären Kortex und das limbische System. Dies sind Regionen im ZNS, wo vor allem eine emotionale Bewertung des Schmerzes erfolgt [31].

Des Weiteren gibt es supraspinale Regulationsmechanismen der Nozizeption durch Efferenzen aus dem periaquäduktalen Grau des Mittelhirnes und der rostralen ventromedialen Medulla oblongata. Wichtige Transmitter dabei sind Noradrenalin, Serotonin und Endorphine, mit welchen entweder über Interneurone oder direkt am zweiten Neuron der Schmerzbahn im Hinterhorn eine Weiterleitung von nozizeptiven Afferenzen aus der Peripherie reduziert wird (Abbildung 1.3 auf der nächsten Seite). Dabei vermitteln μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren sowie 5HT₃-Serotoninrezeptoren die Wirkung. Dieser Prozess wird als deszendierende Schmerzhemmung bezeichnet.

1.3.2 Pathophysiologie der diabetischen Polyneuropathie

Wie die metabolischen Veränderungen bei Diabetes mellitus zur Pathogenese der Neuropathie beitragen, war in den letzten 20 bis 30 Jahren Gegenstand ausführlicher Forschung. Dabei wird die Bedeutung der Hyperglykämie als Hauptfaktor für das Auslösen von peripheren und viszeralen Nervenschäden heute nicht mehr bezweifelt [32, 21]. So manche Fragen zur Pathogenese der dPNP sind jedoch noch offen, wohl auch deshalb, weil nach wie vor keines der verfügbaren Tiermodelle die beim Diabetiker auftretenden Nervenveränderungen vollständig reproduzieren kann. Dies trifft insbesondere für

1 Einleitung

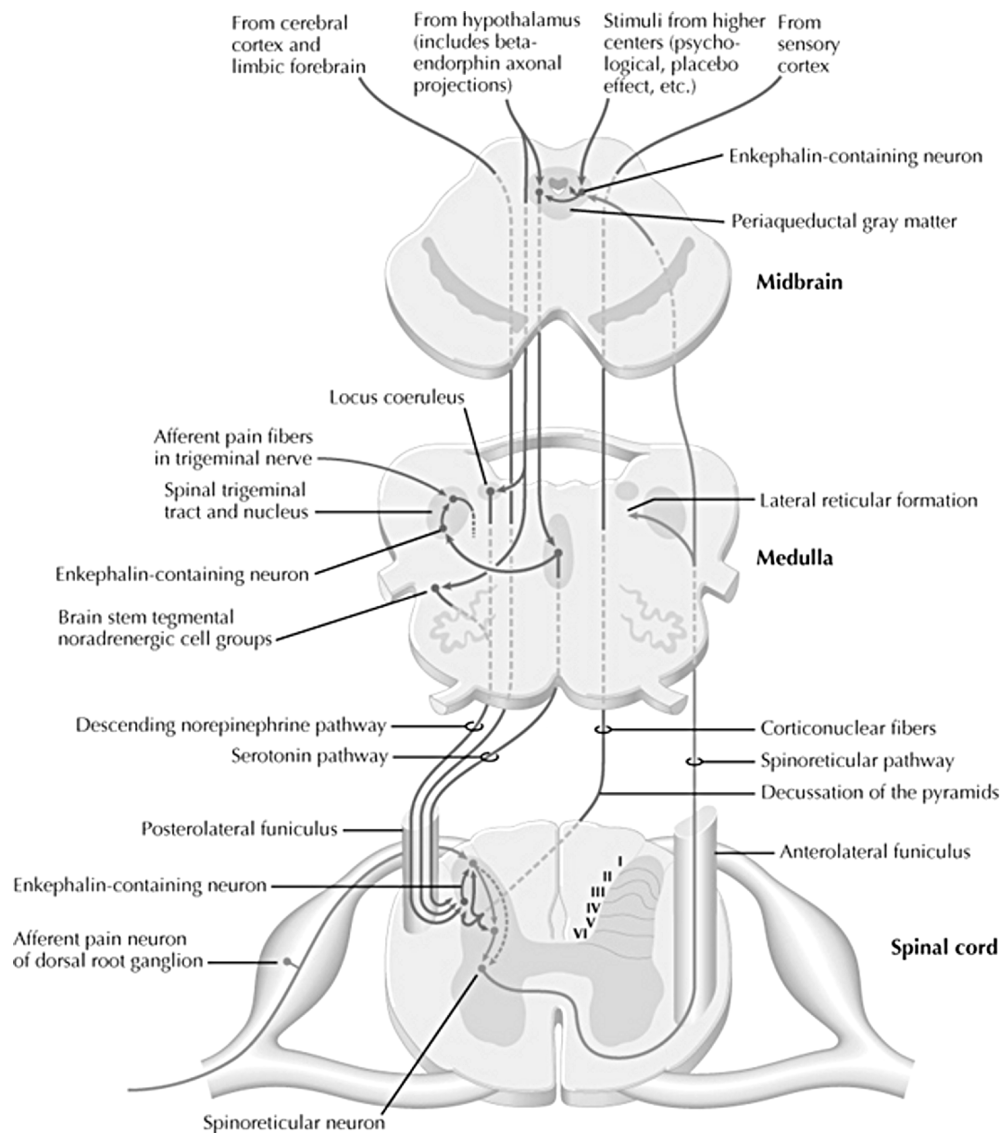


Abbildung 1.3: Deszendierende Nervenbahnen der Schmerzhemmung

nach: Felten D.; Shetty A. N. (2009): „Netter’s atlas of neuroscience” [30]

1 Einleitung

die Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ II zu [33]. Im Folgenden sollen die aktuell bekannten molekularbiologischen Ursachen für die Entstehung der diabetischen Neuropathie erläutert werden.

Eine wichtige Ursache ist der gesteigerte Umsatz über den Polyolweg (Abbildung 1.4 auf der nächsten Seite). Hierbei führt die Hyperglykämie zu einem verstärkten Umsatz von Glukose über die Aldosereduktase zu Sorbitol und über die Sorbitoldehydrogenase zu Fructose [34]. Es resultiert eine intraneurale Sorbitolakkumulation. Die erhöhte Sorbitolkonzentration im Nerv ist nun osmotisch wirksam und führt kompensatorisch zu einer Depletion der Osmolyte Myoinositol und Taurin. Taurin ist zum einen ein Antioxidanz und kann daher weniger zur nervalen Regeneration beitragen. Zum anderen führt der Verlust an Myoinositol ebenfalls zu einer geringeren Verfügbarkeit von Diacylglycerol, welches ein wichtiger Bestandteil der für die Nervenfunktion entscheidenden membranständigen $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ist [35]. Durch die reduzierte Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ steigt die intraaxonale Na^+ -Konzentration an, wodurch die Nervenleitgeschwindigkeit frühzeitig und reversibel absinkt [34]. Die beschriebene Reduktion der Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ wird auch durch andere Faktoren, welche bei Diabetes mellitus auftreten, bewirkt. Dies sind die neuronale Pseudohypoxie [36], gestörte Synthese von Stickstoffmonoxid [35], sowie der Mangel an Prostacyclin [37] und Acetyl-L-Carnitin [38]. Die Entstehung einer neuronalen Pseudohypoxie ist dabei umstritten [39]. Nicht nur durch den verminderten Taurinspiegel, sondern auch durch die Oxidation von NADPH zu NADP^+ bei der Bildung von Sorbitol aus Glukose, kommt es zu einer Verringerung der antioxidativen Kapazität der Nervenzelle. NADPH wird im Polyol-Stoffwechsel bei hohen Glukosespiegeln vermehrt verbraucht und steht dann nicht der Regeneration des oxidierten Glutathions in die reduzierte Form und ferner der Stickstoffmonoxid-Synthese zur Verfügung [40]. Strukturell zeigt sich die reduzierte Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ als paranodale Schwellung aufgrund der intraaxonalen Natriumakkumulation. Diese Veränderungen sind durch Insulintherapie reversibel [41]. Durch den erhöhten Metabolismus

1 Einleitung

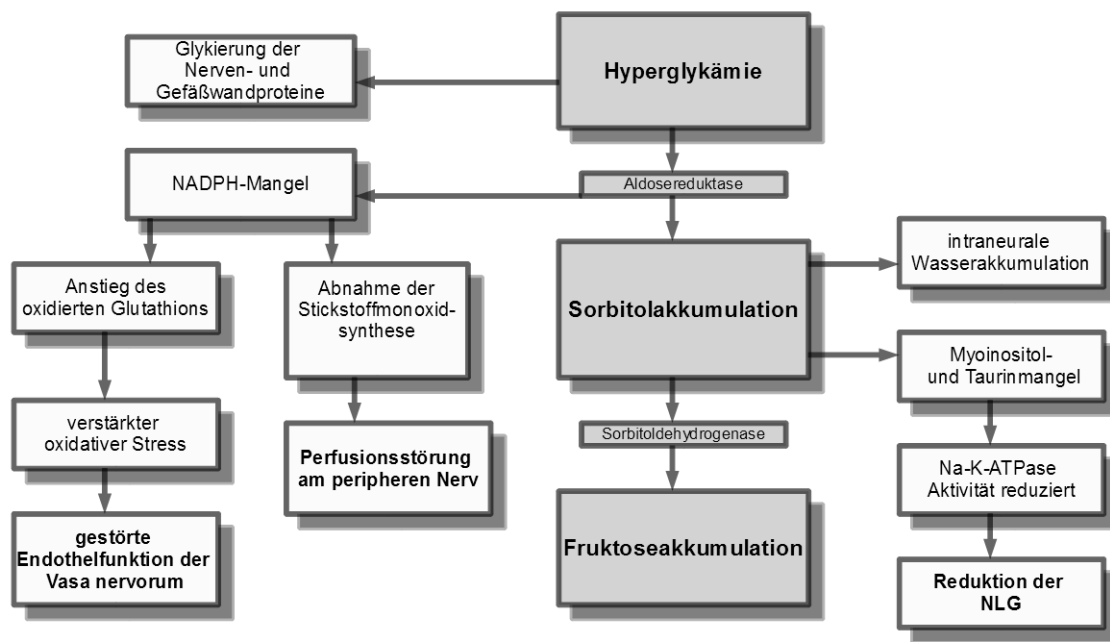


Abbildung 1.4: Überblick der veränderten Stoffwechselwege im peripheren Nerv bei Hyperglykämie

erstellt von Michael Wähner

im Polyolstoffwechsel kommt es weiterhin sekundär zu einer verstärkten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, erhöhter nichtenzymatischer Glykosylierung (s.u.), zu einer verringerten Aktivität der Stickstoffmonoxid-Synthese und zu einer reduzierten Durchblutung [35].

Des Weiteren ist die nichtenzymatische Glykosylierung ein Pathomechanismus der diabetischen Neuropathie [42]. Bei hohen Glukosekonzentrationen entstehen hierbei an den Aminogruppen körpereigener Proteine reversible Verbindungen, aus denen durch oxidative Prozesse irreversible “advanced glycation endproducts” (AGEs) entstehen. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Proteine verändern sich dadurch entscheidend, wodurch sowohl Enzyme als auch Strukturproteine in ihrer Funktion gestört werden. Die AGEs akkumulieren nun mit der Zeit in der Myelinschicht des peripheren

1 Einleitung

Nerves [43]. Deshalb tragen durch AGEs modifizierte Myelinproteine zu einer segmentalen Demyelinisierung über Erkennung und Phagozytose durch Makrophagen bei [44]. In diesem Zusammenhang wurde ein Rezeptor für AGE (RAGE) charakterisiert [45]. Bei Bindung des Rezeptors an seine Liganden entsteht intrazellulär oxidativer Stress durch gesteigerte Expression von NF- κ B [46] und Proteinkinase C- β -II [47]. Durch Glykosylierung von Zytoskelettproteinen wie Tubulin, Neurofilamenten oder Aktin, kommt es weiterhin zu Störungen des axonalen Transportes von z. B. Nährstoffen und Strukturproteinen. Dieser Umstand kann zu Atrophie oder gar vollständiger Nervenzelldegeneration führen [44]. Eine mangelnde Regenerationsfähigkeit der Nervenzelle ist hierbei auch durch eine Glykosylierung der Extrazellulärmatrix bedingt [48].

In den letzten Jahren war die Rolle der 12/15-Lipoxygenase bei der Entstehung der dPNP Gegenstand der Forschung. Dieses Enzym wird bei Hyperglykämie verstärkt exprimiert [49] und führt letztlich zu erhöhtem oxidativem Stress, wie Obrosova et al. [50] kürzlich demonstrieren konnten. Wie oben bereits erwähnt, führt auch der gesteigerte Polyolstoffwechsel und die Bildung von AGEs zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Diese sind somit ein Hauptfaktor bei der Entstehung einer dPNP [51] (Abbildung 1.5 auf Seite 28) und haben zahlreiche negative Auswirkungen auf den peripheren Nerv. Fettsäuren sind z. B. besonders vulnerabel für Peroxidation durch reaktive Sauerstoffspezies. Dies kann eine autokatalytische Kettenreaktion auslösen, die weitere Fettsäuren peroxidiert. Daraus resultieren Veränderungen der Zellmembran, da diese zu einem überwiegenden Anteil aus Fettsäuren besteht. In Nervenzellen führt dies zu einer neuronalen Degeneration und Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit [52]. Weiterhin kommt es zu einer Aktivierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen durch oxidativen Stress [53], welche zusammen mit der Poly(ADP-ribose)polymerase-1 eine gesteigerte Expression von NF- κ B, p53 und Aktivator Protein-1 vermitteln [54]. Durch diese Transkriptionsfaktoren wird die Genexpression der Cyclooxygenase-2, der induzierbaren NO-Synthase und die Produktion von Endothelin-1 gesteigert. Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstrik-

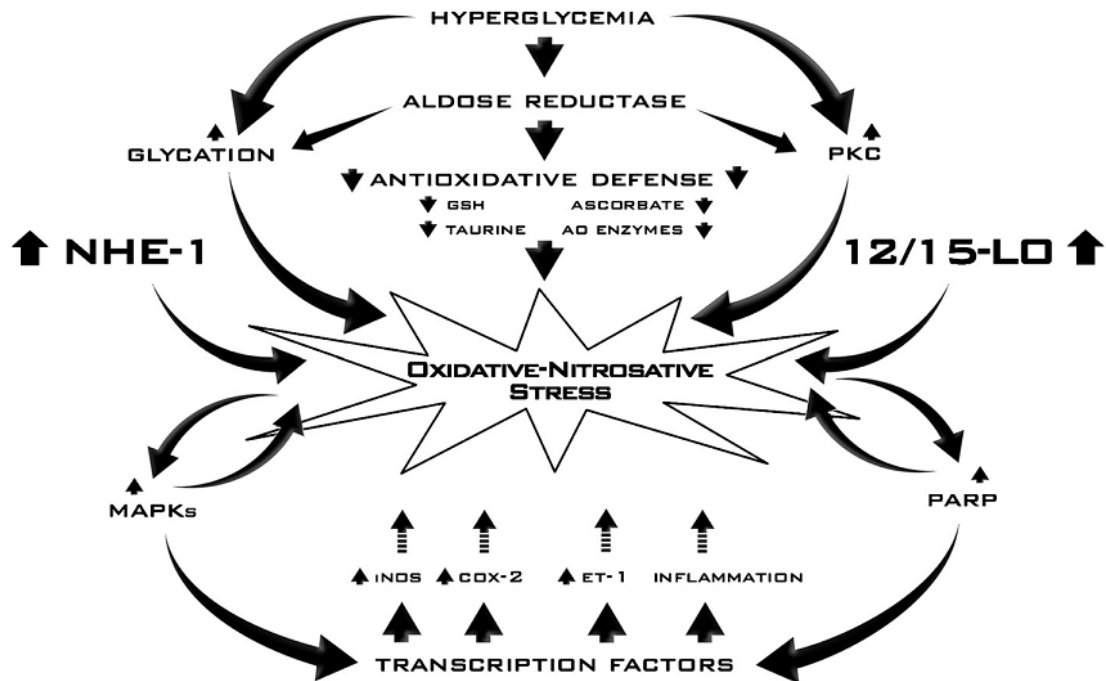
1 Einleitung

tor, welcher die Durchblutung des peripheren Nerves weiter herabgesetzt [55, 54, 56]. So kommt es letztlich durch den oxidativen Stress zu mikrovaskulären Schäden und Atherosklerose, welche eine mangelnde vaskuläre Reagibilität und daraus resultierend einen ungenügenden Blutfluß, sowie eine mangelnde Oxygenierung der Nervenzellen zur Folge haben.

Die Veränderungen im Stoffwechsel von essentiellen Fettsäuren bei Diabetes mellitus sind weitere Ursachen der Neuropathie. Von Horrobin [57] wird in diesem Zusammenhang ein Mangel an γ -Linolensäure und Arachidonsäure beschrieben, was zu einer geringeren Produktion von vasodilatierenden Prostaglandinen führt. Auch über diesen Mechanismus kann es zu einer gestörten neuronalen Durchblutung kommen.

Ferner weisen Patienten mit einer diabetischen Neuropathie eine Verringerung neurotropher Faktoren auf, welche die Expression von verschiedenen Proteinen in den Nervenzellen regulieren. Zu den neurotrophen Faktoren zählen der “nerve growth factor” (NGF), der “brain-derived neurotrophic factor” (BDNF) sowie Neurotrophin-3 und Neurotrophin-4/5. Der NGF wird in Haut- und Muskelzellen produziert und gelangt retrograd entlang des peripheren Nerves zu dem Spinalganglion und den sympathischen Neuronen, in denen er mit Insulin und dem “insulin like growth factor 1” (IGF-1) zusammen die Produktion von Neurofilamenten fördert. Diese Neurofilamente stellen den Hauptbestandteil eines Axons dar [58]. Hieraus resultiert bei Mangel an NGF die charakteristische axonale Atrophie der diabetischen Neuropathie [59].

Außerdem sind die Konzentrationen von Insulin, IGF-1 und C-Peptid im Blut von Diabetespatienten reduziert. Diese Stoffe besitzen jedoch neuroprotektive Effekte für den peripheren Nerv, weshalb die Nervenzellen bei Diabetespatienten insgesamt empfindlicher auf Noxen reagieren [60]. Hierin liegt auch ein Erklärungsansatz, weshalb Typ I Diabetiker häufig stärker und früher von einer diabetischen Neuropathie betroffen sind, da ihnen die neuroprotektiven Faktoren wie Insulin und IGF-1 nahezu vollständig fehlen [16].



PARP, Poly(ADP-ribose)polymerase-1; MAPK, Mitogen activated kinase; COX-2, Cyclooxygenase-2; INOS, inducible NO-Synthase ; ET-1, Endothelin-1; PKC, Protein kinase C ; GSH, Glutathion; NHE-1, Na⁺- H⁺- Exchanger-1; 12/15-LO, 12/15-Lipoxygenase

Abbildung 1.5: Mögliche Interaktionen verschiedener pathogenetischer Mechanismen der Polyneuropathie getriggert durch Hyperglykämie

nach: Obrosova, I. G. (2009): „Diabetes and the peripheral nerve” [51];

In diesem Abschnitt wird ersichtlich, dass die Entstehung einer dPNP äußerst komplex ist und bisher viele pathogenetische Mechanismen der diabetischen Polyneuropathie identifiziert werden konnten.

1.3.3 Schmerzentstehung und Schmerzchronifizierung am geschädigten peripheren Nerv

Schmerz wird nach der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes als „...ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit einer echten oder potentiellen Gewebeschädigung einhergeht oder mit den Worten einer solchen beschrieben wird“ [61] definiert. Es wird weiterhin zwischen akutem und chronischem Schmerz unterschieden. Besteht der Schmerz länger als die zu erwartende Dauer der Heilung des Gewebeschadens, so wird dieser als chronisch bezeichnet [61]. Ein wesentliches Merkmal des chronischen Schmerzes im Unterschied zum akuten Schmerz ist dabei der Verlust der Signalfunktion einer möglichen oder potentiellen Gewebsschädigung. Die oben genannte Definition des chronischen Schmerzes ist in der Praxis schwer anwendbar, weshalb oft verschiedene Zeitangaben verwendet werden, nach deren Ablauf ein akuter Schmerz als chronisch angesehen wird. Diese Zeitangaben variiert hierbei je nach Krankheitsbild zwischen einem Monat [62] und einem Jahr [63].

Die genauen Ursachen der Entstehung von chronischen Schmerzen sind Gegenstand der aktuellen Forschung und konnten bisher nicht vollständig verstanden werden. Es wurden jedoch bisher Risikofaktoren für die Entwicklung von chronischen Schmerzen identifiziert. So konnte nachgewiesen werden, dass z. B. eine unzureichende postoperative Schmerztherapie ein Risiko für das spätere Auftreten von chronischen Schmerzen darstellt [64]. Auch psychologische Faktoren wie Einsamkeit, Angst, Trauer, Sorgen, operante Schmerzconditionierung und erhöhte Aufmerksamkeit für den eigenen Körper spielen hierbei nach Sittl [31] eine Rolle. Allgemein wird angenommen, dass es keine alleinige Ursache für die

1 Einleitung

Chronifizierung von akuten Schmerzen gibt [65].

Chronischer Schmerz besteht des Weiteren oft aus einer nozizeptiven und neuropathischen Komponente, wie Freyenhagen et al. [66] am Beispiel des chronischen Rückenschmerzes demonstrierten. Im Hinblick auf die vorliegende Studie soll nun die neuropathische Komponente von chronischen Schmerzen näher erörtert werden und dazu im Folgenden ein Überblick über vermutete Mechanismen der Schmerzentstehung und Schmerzchronifizierung am geschädigten peripheren Nerv gegeben werden.

Von Asbury und Fields [67] werden dazu folgende Mechanismen diskutiert: (1) spontane Aktivität und erhöhte Mechanosensitivität durch geschädigte Afferenzen im Spinalganglion; (2) ektope Impulsgeneration durch demyelinisierte Anteile von ursprünglich gänzlich myelinisierten Axonen; (3) Verlust der segmentalen Inhibition von großen myelinisierten Nervenfasern und kleinen nicht myelinisierten C-Fasern, da diese Nervenfasertypen aufgrund der Neuropathie langsam degenerieren. Ein weiterer Mechanismus, welcher eine Form der postsynaptischen Sensibilisierung darstellt, ist die vermehrte Bildung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran im Hinterhorn des Rückenmarkes bei Diabetes mellitus. Dadurch entsteht eine verstärkte Antwort auf Aktionspotentiale des ersten Neurons der Schmerzbahn und die Schmerzen werden stärker wahrgenommen. Dies wird auch als zentrale Sensibilisierung bezeichnet. Tomiyama et al. [68] haben diesen Mechanismus bewiesen, indem sie in Ratten mit künstlich erzeugtem Diabetes eine gesteigerte Synthese der mRNA für die Bildung von AMPA- und NMDA-Rezeptoren im Hinterstrang nachgewiesen haben.

Mithilfe der sog. voxelbasierten Morphometrie von MRT-Befunden wurden in letzter Zeit weitere Erkenntnisse zu regionalen und morphologischen Veränderungen im ZNS von chronischen Schmerzpatienten gewonnen. Dabei werden die Unterschiede von MRT-Aufnahmen zwischen einer Gruppe von Patienten mit einem bestimmten Merkmal (z. B. chronische Schmerzpatienten) und einer altersgleichen, repräsentativen Kontrollgruppe auf Voxel Ebene (Volumeneinheit der Größe 1 x 1 x 1 mm) ermittelt. Hierbei ist bei

1 Einleitung

Patienten mit chronischen Schmerzen eine Abnahme von grauer Substanz im anterioren Cingulum, sowie in den Inselrinden und im frontalen Kortex zu verzeichnen [69]. Dabei korreliert die Stärke der Atrophie mit der Erkrankungsdauer. Unklar ist nun, ob diese Atrophie der grauen Substanz Ursache oder Folge der chronischen Schmerzen ist und ob dieser Prozess reversibel ist. Aufgrund neuer Forschungsmethoden, wie z. B. der funktionellen Bildgebung oder der voxelbasierten Morphometrie, sind in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse zu den Mechanismen der Schmerzchronifizierung zu erwarten.

1.4 Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die Optimierung des Blutzuckerspiegels ist der einzige kausale Ansatz in der Behandlung der diabetischen Polyneuropathie. Dies beeinflusst das Auftreten und die Progression der diabetischen Neuropathie positiv, was die bis dato größten und längsten Studien in der Geschichte der Diabetesforschung gezeigt haben [32, 70]. Zielwert ist laut Skyler et al. [71] ein HbA1c-Wert von 6,5 - 7 %. Die Autoren konstatieren weiterhin, dass diätetische Maßnahmen zur Gewichtsreduktion, die Einstellung einer Hyperlipoproteinämie und Therapie einer arteriellen Hypertonie pathogenetisch gesicherte Behandlungen sind.

Die symptomatische Therapie der neuropathischen Schmerzen bei Diabetes gestaltet sich derzeit noch suboptimal, da nur etwa bei einem Drittel der Patienten durch eine Einzelsubstanz eine 50 %ige Schmerzreduktion bewirkt werden kann [72]. Als Pharmakotherapie hat sich die intravenöse oder orale Applikation von α -Liponsäure bewährt und als einziges Pharmakon mit einem pathogenetisch begründbaren Wirkmechanismus herausgestellt [73]. Durch die Verabreichung kann es zu einer Verbesserung der neurologischen Defizite und der neuropathischen Schmerzen kommen. Dieser Effekt wird vor allem durch die antioxidative Wirkung von α -Liponsäure erklärt [74]. Zudem gibt es

1 Einleitung

eine große Anzahl an Studien, welche den schmerztherapeutischen Effekt von trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, Antikonvulsiva, Capsaicin-Creme und Opioiden bei der dPNP untersuchen. In einer Metaanalyse von Ziegler und Bierhaus [73] haben sich dabei Amitritpylin, Desipramin, Imipramin, Clomipramin, Duloxetin, Gabapentin, Pregabalin, Capsaicin-Creme, Tramadol und Oxycodon als wirksam erwiesen. Die Number needed to treat (NNT) lag zwischen 2,1 (Amitriptylin und Clomipramin) und 6,3 (α -Liponsäure). Die NNT gibt in der Schmerztherapie an, wieviele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten eine 50 %ige oder teilweise auch 30 %ige Schmerzreduktion über mindestens vier Stunden zu erreichen. Bei der medikamentösen Behandlung der schmerzhaften dPNP treten des Weiteren oft erhebliche Nebenwirkungen auf, weshalb sich Numbers needed to harm (NNH) zwischen 7,8 (Tramadol) und 24 (Desipramin) bei Ziegler und Bierhaus [73] gezeigt haben. Hierbei bezieht sich die NNH auf die Patientenzahl, welche behandelt wird, bis bei einem dieser Patienten ein Abbruch der Therapie aufgrund von starken Nebenwirkungen provoziert wird.

Daraus wurde abgeleitet, dass für jeden Patienten das individuelle Medikament zur erfolgreichen Schmerztherapie durch systematische Erprobung gefunden werden muss. Die Wirkung des Medikaments sollte dabei erst nach 2 - 4 Wochen Therapie bei ausreichender Dosierung beurteilt werden. Auch benötigt jeder Patient eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen. Als realistische Therapieziele gelten laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [17] eine Schmerzreduktion zwischen 30 % und 50 %, eine Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität sowie die Erhaltung von Arbeitsfähigkeit und sozialer Aktivität.

In einer Richtlinie zur Therapie der diabetischen Neuropathie auf Basis einer Metaanalyse, schlagen Wong et al. [75] folgenden Algorithmus vor: Zunächst sollte ein Therapieversuch mit Capsaicin-Salbe unternommen werden. Bei ungenügendem Ansprechen sollten als nächstes trizyklische Antidepressiva zur Anwendung kommen, falls keine Kon-

1 Einleitung

traindikationen dafür vorliegen. Bei Nichtansprechen werden konservative Antiepileptika (Valproat oder Carbamazepin) empfohlen. Falls diese auch keine Verbesserung erbringen oder zu starken Nebenwirkungen führen, sollten Antiepileptika der neueren Generation (Pregabalin oder Gabapentin) getestet werden. Danach wird Duloxetin und als letzte Möglichkeit ein langwirksames Opioid zur Therapie vorgeschlagen. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [17] dagegen kann die topische Anwendung von Capsaicin nur als Add-on-Therapie aufgrund einer bisher uneinheitlichen Studienlage empfehlen. Von den oben erwähnten Pharmaka zur Therapie der dPNP werden Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin, Gabapentin, Pregabalin, Tramadol und Oxycodon als wirksamste Arzneistoffe herausgestellt. Die kürzlich erschienene Leitlinie der American Academy of Neurology [76] empfiehlt Pregabalin mit der höchsten Evidenz und weiterhin Gabapentin, Valproat, Venlafaxin, Duloxetin, Amitriptylin, Dextromethorphan, Morphinsulfat, Tramadol und Oxycodon zur symptomatischen Behandlung der dPNP. Als unzureichend wirksam haben sich hierbei Oxcarbazepin, Lamotrigin, Lacosamid, Pentoxifyllin, Clonidin und Mexiletin herausgestellt. Ein Algorithmus zur Reihenfolge der Anwendung der wirksamen Substanzen wurde dabei nicht angegeben. Damit stellt die optimale analgetische Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie aktuell eine große Herausforderung dar und die Erforschung von weiteren Therapiealternativen erscheint notwendig.

1.4.2 Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

1.4.2.1 Einteilung der TENS-Therapie

In der aktuellen Leitlinie aus dem Jahr 2008 zur Diagnostik und Therapie der diabetischen Neuropathie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [17], in der aktuellen Leitlinie der American Academy of Neurology [76] und in einer Leitlinie von Haslbeck et al. [77] wird die transkutane elektrische Nervenstimulation als ergänzende Therapie-

1 Einleitung

form zu einer medikamentösen und diätetischen Behandlung empfohlen. Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Modi von TENS, welche über unterschiedliche Wege zu einer Schmerzreduktion führen. Einerseits gibt es die elektrische Stimulation mit hoher Frequenz zwischen 50 und 100 Hz (HF-TENS) und geringer Stromstärke (< 10 mA). Dabei soll es über eine Aktivierung der $A\beta$ -Fasern zu einer segmentale Hemmung in der Weiterleitung von Schmerzimpulsen aus der Peripherie kommen. Dieser Mechanismus wird im Abschnitt 1.4.2.2 auf der nächsten Seite näher erläutert. Nach Maeda et al. [78] bewirkt eine verstärkte Freisetzung von GABA im Hinterhorn des Rückenmarkes den analgetischen Effekt von HF-TENS.

Andererseits gibt es die elektrische Stimulation mit geringer Frequenz zwischen 2 und 10 Hz (LF-TENS) und hoher Stromstärke (bis 100 mA). Bei dieser TENS-Form, welche auch als “akupunkturähnlich” bezeichnet wird, treten leicht schmerzhaft empfindungen auf. Als Wirkmechanismus wird hierbei eine opioidrezeptorvermittelte Schmerzreduktion angenommen, da sich dieser Effekt in Experimenten als partiell Naloxon-reversibel erwiesen hat [79]. Nach Stimulation mit diesem TENS-Modus sind von Sluka et al. [80] zudem höhere Konzentrationen von Serotonin und Enkephalin im Rückenmark von Ratten festgestellt worden. Weiterhin wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass Serotonin hierbei über $5HT_3$ - als auch $5HT_2$ -Rezeptoren an der postsynaptischen Membran wirkt.

Der schmerzlindernde Effekt von TENS unterliegt jedoch einer Toleranzentwicklung. So kann nach vier Tagen TENS-Therapie nur noch eine geringere Analgesie im Vergleich zum ursprünglichen Effekt aufgrund einer veränderten Expression spinaler Opioidrezeptoren bewirkt werden [81]. Modulation der Frequenz bei TENS kann diese Toleranzentwicklung um circa fünf Tage hinauszögern [82]. Dies kann mit der simultanen Erregung von δ - und μ -Opioidrezeptoren erklärt werden. Außerdem wurde in mehreren Studien gezeigt, dass der analgetische Effekt von TENS mit der Stromintensität positiv korreliert [83, 84]. Damit hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass TENS mit hoher Intensität und gemischten Frequenzen die beste analgetische Wirkung erzielt [85].

1 Einleitung

Diese Feststellung bezieht sich vor allem auf die kurzfristige Wirkung von TENS, denn in der Langzeitwirkung scheint LF-TENS der HF-TENS überlegen zu sein. Diesbezüglich konnten Warke et al. [86] einen Langzeiteffekt bei der Anwendung von LF-TENS bei Multiple Sklerose-Patienten mit Rückenschmerzen nach 32 Wochen feststellen.

Die aktuellen Leitlinien zur Therapie der dPNP empfehlen wie schon erwähnt TENS lediglich als Begleittherapie. Als besonders geeignet haben sich hierfür nach Thoden et al. [87] vor allem Patienten mit (1) nächtlich zunehmenden Schmerzen, (2) einer Schmerzanamnese unter einem Jahr und (3) bekannter Schmerzminderung durch körperliche Aktivität erwiesen. Es ist zu beachten, dass eine Therapie nur bei intakter Hautsensibilität über den schmerzhaften Arealen wirken kann, da sonst die segmentale Hemmung über A β -Fasern nicht mehr möglich ist. Aus dem gleichen Grund kann TENS auch bei einer stark ausgeprägten Polyneuropathie (z. B. bei totalem Verlust der epikritischen Sensibilität) nicht ausreichend wirksam sein.

Unerwünschte Wirkungen bei Behandlung mit TENS sind äußerst selten. Es wird in diesem Zusammenhang von dem Auftreten einer allergischen Kontaktdermatitis durch das Elektrodengel oder die Elektroden, Interferenzen mit einem implantierten Herzschrittmacher und Verätzungen durch Elektrolyse v. a. bei Gebrauch von monophasischen Impulsen länger als 30 Minuten mit hohen Stromstärken berichtet [88]. Letzteres wird heute fast nicht mehr beobachtet, da man aktuell häufiger mit biphasischen elektrischen Impulsen arbeitet.

1.4.2.2 Theoretische Modelle zur Wirkung von TENS

TENS basiert auf dem seit langem bekannten Mechanismus der segmentalen Schmerzhemmung. Dabei wird durch Aktivierung von afferenten Axonen der A β - oder der A δ -Fasern über hemmende Interneurone eine verringerte Weiterleitung von Schmerzimpulsen der C-Fasern im Hinterhorn des Rückenmarks bewirkt. Dies geschieht an den Wide

1 Einleitung

Dynamic Range Neuronen in Lamina IV bis VI des Hinterhornes, welche damit ein sogenanntes „Schmerztor“ („Gate“) repräsentieren. Letztlich kann so ein parallel zum Schmerz applizierter mechanischer Reiz eine verringerte zentrale Schmerzwahrnehmung bewirken. Dieser Mechanismus wird unterbewusst von jedem von uns eingesetzt, wenn wir uns beispielsweise die Haut um die Verletzungsstelle bei versehentlichem Stoßen des Ellenbogens reiben. Durch TENS werden nun vor allem bei Einsatz von hohen Frequenzen und geringen Stromstärken die A β -Fasern stimuliert und bewirken über o.g. Prinzip die Schmerzreduktion [89].

Melzack und Wall [9] erweiterten 1965 das Konzept der segmentalen Schmerzhemmung mit ihrer „Gate-Control-Hypothese“. Es wurde postuliert, dass verstärkte Impulse über C-Fasern die inhibierenden Interneurone im Hinterhorn selber hemmen können und dadurch eine Öffnung des „Schmerztores“, also eine verstärkte Weiterleitung von nozizeptiven Afferenzen in den Thalamus, ermöglichen. Damit hing nun das Auftreten von Schmerz nicht allein von einer bloßen Erregung der Schmerzfasern in der Peripherie ab, sondern von der Balance zwischen nozizeptiver und nichtnozizeptiver Aktivität. Umstritten ist hierbei die Annahme, dass die dünnen C-Fasern mit einer Kollaterale das Interneuron hemmen und mit einer anderen Kollaterale die WDR-Neurone aktivieren können, denn dies verstößt gegen ein neurophysiologisches Prinzip [88].

Die bisher aufgezeigten Vorgänge stellen Regulationsmechanismen in der Schmerzbahn auf der Ebene des Rückenmarkes dar. Des Weiteren können auch die in Abschnitt 1.3.1 auf Seite 22 genannten Mechanismen der deszendierenden Schmerzhemmung zur Erklärung der Wirkmechanismen von TENS herangezogen werden. Hierzu gibt es eine Arbeit von Wolf et al., welche die Freisetzung von endogenen Opioiden durch sowohl niederfrequente, als auch hochfrequente TENS gezeigt hat [90]. Die Arbeitsgruppe von Professor Kathleen A. Sluka konnte in den letzten 12 Jahren diese Theorie weiterentwickeln. So konnte der analgetische Effekt einer hochfrequenten TENS-Therapie durch Blockade von δ -Opioidrezeptoren auf Rückenmarksebene beendet werden. Ebenso ließ

1 Einleitung

sich der analgetische Effekt von niederfrequenter TENS-Behandlung durch Blockade der μ -Opioidrezeptoren verhindern [91]. Diese Erkenntnisse ließen den Schluß zu, dass Behandlungsfrequenzen von 2 bis 10 Hz über eine Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren und Frequenzen von 10 bis 100 Hz über eine Aktivierung von δ -Opioidrezeptoren zu einer Schmerzreduktion führen. Dabei konnte von Sluka et al. [92] in einem weiteren Experiment festgestellt werden, dass die Ausschüttung von Glutamat und Aspartat im Hinterhorn des Rückenmarks bei Aktivierung der δ -Opioidrezeptoren durch HF-TENS verringert wird. Weiterhin scheinen durch TENS sowohl Opioidrezeptoren im Rückenmark, als auch Opioidrezeptoren am Ort der Schmerzentstehung aktiviert zu werden [93]. Von King et al. [94] wurde zudem demonstriert, dass die Schmerzlinderung von HF- und LF-TENS auch über α_{2A} -Adrenorezeptoren vermittelt wird. Dies wurde durch Anwendung von TENS an Maus-Mutanten mit fehlenden α_{2A} -Adrenorezeptoren bewiesen, da der analgesierende Effekt durch TENS bei dieser Maus-Mutante im Vergleich zum Wildtyp signifikant geringer ausgeprägt war.

Unabhängig von den oben genannten Mechanismen wird diskutiert, ob TENS einen Einfluß auf das sympathische Nervensystem und die lokale Durchblutung hat. Die Ergebnisse der bisherigen Forschung sind dabei uneinheitlich. Wong und Jette [95] stellten eine erhöhte sympathische Aktivität nach TENS-Applikation fest. Dagegen konnten Olyaei et al. [96] eine verringerte sympathische Aktivität und Reeves et al. [97] keine Veränderungen in der Aktivität des sympathischen Nervensystems der Haut feststellen. Ähnlich verhält es sich mit den Erkenntnissen zur Veränderung der Durchblutung der Haut durch Anwendung von TENS. Diesbezüglich zeigten Sherry et al. [98], dass nur LF-TENS mit einer Intensität deutlich über der Schwelle für sichtbare Muskelkontraktionen die Durchblutung in diesem Fall der Waden fördert. Dies erscheint nachvollziehbar, da die Durchblutung eines Muskels in Folge verstärkter Muskelarbeit physiologischer Weise erhöht wird. Andere Arbeiten haben keinen Einfluss von TENS auf die Perfusion [99] oder sogar eine reduzierte Perfusion des stimulierten Körperteils festgestellt [100].

Chen et al. [101] stellten ebenfalls keine Veränderung der Durchblutung nach HF- und LF-TENS-Behandlung mit Stromstärken unter der Schwelle für sichtbare Muskelkontraktionen fest. Chen et al. [101] schlussfolgern daher, dass am ehesten die phasischen Muskelkontraktionen bei intensiver LF-TENS die Ursache für eine erhöhte Durchblutung des Applikationsortes sind.

1.4.3 Andere Therapieoptionen

Neben den in vorherigen Abschnitten genannten Therapieoptionen der diabetischen Neuropathie erwähnen Ziegler und Bierhaus [73] die hochfrequente Muskelstimulation (HFMS), die frequenzmodulierte elektromagnetische Nervenstimulation (FREMS) und die Akkupunktur als weitere Therapieoptionen. Des Weiteren wurde die topische Anwendung von Capsaicin und Lidocain auf ihren analgesierenden Effekt bei schmerzhafter dPNP untersucht. Die Wirksamkeit von 5 %igen Lidocainpflaster insbesondere in der Anwendung bei postzosterischer Neuralgie wurde von Hans et al. 2009 [102] nachgewiesen.

Die kürzlich erschiene Leitlinie der American Academy of Neurology [76] sieht hierbei auch ausreichende Evidenz für Wirksamkeit von 0,075 %iger Capsaicin-Salbe und dem 5 %igen Lidocainpflaster in der Anwendung bei dPNP. Die Therapieeffekte von gepulster Magnetfeldtherapie, low-intensity Laserbehandlung und Reiki-Behandlung stellten sich hingegen als nicht ausreichend heraus. Zudem sei nach dieser Leitlinie aktuell auch kein Nachweis für die Wirksamkeit von Krankengymnastik und Akkupunktur vorhanden. Dennoch wird die begleitende Krankengymnastik von der deutschen Gesellschaft für Neurologie als ein notwendiger Bestandteil einer interdisziplinären Schmerztherapie bei neuropathischen Schmerzen angesehen [17].

1.5 Zielstellung

Die vorliegende Studie untersucht den schmerztherapeutischen Effekt von MENS bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie. Die Behandlung mit MENS bietet den Vorteil, dass eine echte Verblindung der Therapie möglich ist. In bisherigen Studien mit TENS zur Therapie der diabetischen Polyneuropathie ist keine echte Verblindung erreicht worden, da diese Therapieform spürbare Empfindungen am Patienten evoziert. Nach Schulz et al. [103] kann damit der Therapieeffekt durch eine fehlende Verblindung in kontrollierten klinischen Studien um bis zu 17 % überschätzt werden. Daher sollen die Ergebnisse der Studie einen Beitrag zur Bewertung der Mikroreizstrom-Therapie in der Anwendung bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie leisten. Zu dieser Thematik sind bisher keine vergleichbaren Studien durchgeführt worden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign

Um einen schmerztherapeutischen Effekt bei schmerzhafter, distal symmetrischer dPNP durch Micro-TENS zu beweisen, wurde von April 2008 bis August 2009 eine randomisierte, einfach verblindete und placebokontrollierte Interventionsstudie in den Räumen der Physiotherapie an der Klinik und Poliklinik für Orthopädie der Universitätsklinik Dresden durchgeführt. Die Placebokontrolle ist bei der Anwendung von Mikroreizstrom möglich, weil dieser unterhalb der Wahrnehmungsschwelle für sensible Nervenfasern liegt. Damit können die Patienten nicht zwischen MENS-Therapie und Placebo-Therapie unterscheiden. Im Folgenden wurde zunächst mit Unterstützung des Institutes für Medizinische Informatik und Biometrie an der TU-Dresden eine Fallzahlplanung durchgeführt. Diese ergab, dass mindestens $n = 40$ Patienten aufgeteilt in eine Verum- und Kontrollgruppe erforderlich sind. Zudem bewilligte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät unter Vorsitz von Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Kirch diese Studie mit der EK-Nummer 78042008. Die Randomisierung erfolgte, indem jedem Patienten die Therapieform, also Verum oder Placebo per Ziehung aus einer Urne zugelost wurde. Das Randomisierungsergebnis wurde während des gesamten zweimonatigen Studienzeitraumes vor den Studienteilnehmern geheim gehalten. Eine doppelte Verblindung konnte bei der Applikation des Reizstroms durch den Behandelnden technisch jedoch nicht realisiert werden. In der Studie gab es nur einen Behandelnden, welcher eine standardisierte The-

rapie durchführte und die Auswertung der erhobenen Fragebögen am Ende der Studie vornahm. Durch die Erarbeitung eines Studienprotokolls wurde der im Folgenden näher erläuterte Studienablauf festgelegt (siehe Abbildung 2.1 auf der nächsten Seite).

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Kriterien für die Aufnahme eines Patienten in die Studie formuliert:

- Diagnostizierte diabetische Neuropathie (durch Internist oder Neurologen)
- mindestens 1 Jahr Behandlungsdauer des Diabetes mellitus, um konstantere Blutzuckerwerte bei den Probanden zu gewährleisten
- Neuropathische Schmerzen in korrelierenden Körperarealen, welche dem klinischen Bild einer distal symmetrischen Neuropathie entsprechen
- $\text{HbA1c} < 8,0 \%$, ebenfalls um konstantere Blutzuckerwerte bei den Probanden zu gewährleisten
- Normalbefunde für Kreatinin zum Ausschluß einer Niereninsuffizienz, welche eine Neuropathie verursachen kann
- $\gamma\text{GT} < 1,4 \mu\text{mol/l}^*\text{s}$ zum Ausschluss von Alkoholabusus, welcher eine Neuropathie verursachen kann
- Schmerzstärke mindestens 4 von 10 auf einer numerischen Ratingskala, um die Therapieindikation zu rechtfertigen

Außerdem durfte keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt werden:

- Herzschrittmacher, implantierter Defibrillator oder implantierter Stimulator, aufgrund der Gefahr von Herzrhythmusstörungen bei Applikation von elektrischen Strömen

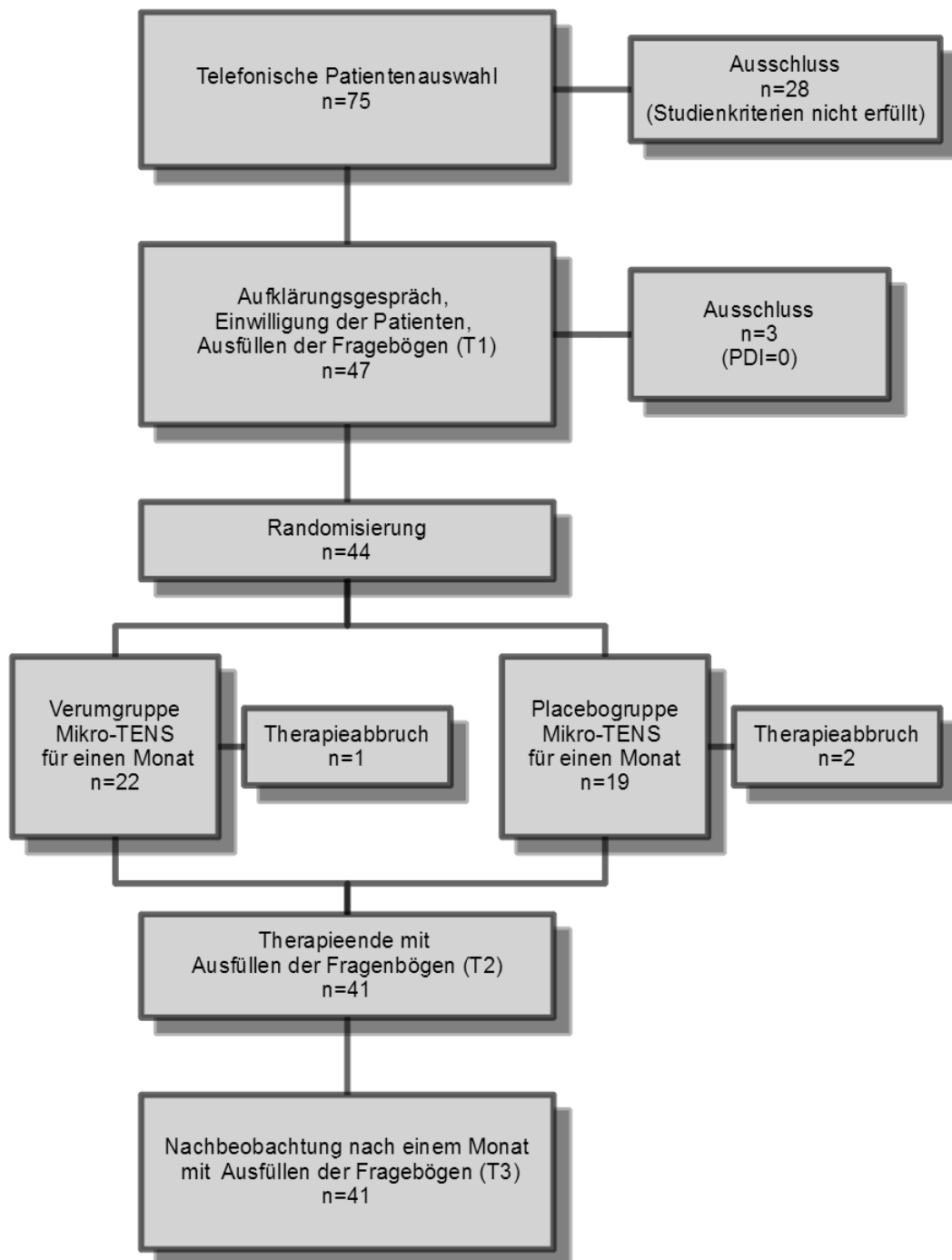


Abbildung 2.1: Darstellung des Studiendesigns als Flussdiagramm

erstellt von Michael Wähler

2 Patienten und Methodik

- Alkoholabusus: > 40 g Alkohol/Tag bei männlichen Probanden, > 20 g Alkohol/Tag bei weiblichen Probanden (Erklärung s.o.)
- aktuelle Therapie mit bekannten neurotoxischen Medikamenten (Isoniazid, Nitrofurantoin, Barbiturate, Flurchinolone, antiretrovirale Medikamente, Zytostatika), welche eine Neuropathie verursachen können
- maligne Tumorerkrankung ohne Remission, welche auch Neuropathien verursachen können (sog. paraneoplastische Syndrome)
- fehlendes Verständnis für das Ausfüllen der Fragebögen und einer Numerischen Rating Skala
- Infektionen an den unteren Extremitäten, welche Ruheschmerzen verursachen können, die durch Mikroreizstrom wahrscheinlich nicht reduziert werden
- klinische PAVK im Stadium $> \text{IIa}$ nach Fontaine, welche ebenfalls Ruheschmerzen verursachen kann, die durch Mikroreizstrom wahrscheinlich nicht reduziert werden

Während des Studienzeitraumes wurde achtgegeben, dass keine anderen chronischen Schmerzen außer der neuropathischen Schmerzen bei den Patienten parallel zur Studie behandelt wurden.

Durch Informationsbriefe an Hausärzte im Raum Dresden und Radebeul, Zeitungsannoncen, Auslegen von Werbezetteln in Praxen für Fußpflege und aus dem Patientenkontinuum des UniversitätsSchmerzCentrums wurden Probanden für die Studie rekrutiert. Nach Kontaktaufnahme wurden die Aus- und Einschlusskriterien der Studie telefonisch erfragt und bei Eignung wurde der Patient zu einem persönlichen Gespräch mit klinischer Untersuchung geladen.

2.3 Studienablauf

Zu Beginn der Studie wurde gemeinsam mit den potentiellen Studienteilnehmern ein in Abbildung 2.2 auf der nächsten Seite aufgeführter Anamnese- und Untersuchungsbogen ausgefüllt. Als Nächstes wurde die Diagnose einer dPNP über den klinisch-neurologischen Befund, sowie durch Zusatzdiagnostik (Messung der NLG und ggf. Durchführung von QST, falls dies bisher noch nicht geschehen war) bestätigt. Daraufhin wurden die Probanden in einem persönlichen Gespräch mit Hilfe eines Aufklärungsboges und einer Demonstration des Mikro-TENS-Gerätes über die Studie aufgeklärt und ggf. deren Einverständnis zur Studienteilnahme schriftlich festgehalten. Es wurden nun folgende drei Fragebögen ausgefüllt:

- der Pain Disability Index (PDI)
- die Allgemeine Depressionsskala basierend auf dem CES-D (ADS)
- die Neuropathic Pain Scale (NPS)

Bei Angaben zu PDI, Schmerzintensitäten und Schmerzcharakteristiken wurde darauf geachtet, dass sich die Patienten nur auf ihre symmetrischen Schmerzen im Fuß bzw. Unterschenkel beziehen.

Die Studienteilnehmer beider Gruppen erhielten nun über 4 Wochen eine Mikroreizstromapplikation entweder mit Verum oder Placebo. Es wurden an jeweils 3 Tagen innerhalb einer Woche insgesamt 12 Behandlungen mit folgenden Parametern durchgeführt: $f = \text{Burst mit 2 Hz Impulsblöcken und 100 Hz innerhalb der Impulsblöcke}$ / $T = 30 \text{ min}$ / $I = 40 \mu\text{A}$. Die Behandlung erfolgte beidseits an Unterschenkeln und Füßen. Dabei wurde die positive Anode nach Reinigung der Haut mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel über dem Fibulaköpfchen und die negative Kathode über dem distalen Fußrücken angelegt. Als Klebeelektroden dienten die Einmal-Elektroden 56 x 128 mm der Firma Zimmer. Nach Anlegen der Elektroden wurde das Mikroreizstromprogramm Nummer 17

2 Patienten und Methodik

Anamnesebogen zur MENS-Studie bei schmerzhafter dPNP

Name: _____ Datum: _____

Hausarzt: _____

Beginn der Mikro-TENS-Therapie: _____

1. Allgemein: Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____

Größe: _____ Gewicht: _____ BMI: _____

Diabetes seit: _____ Insulinpflichtig seit: _____

PAVK ja/nein seit: _____

Hypertonie seit: _____

Katarakt ja/nein seit: _____

Beruf: _____ PNP-Diagnose seit: _____

2. Schmerzanamnese:

Ort: _____ Dauer: _____

Schmerzcharakter: _____

3. Arzneimittel: bitte auf Rückseite notieren

4. Labor: HbA1c: _____ vom Datum: _____

g-GT: _____ vom Datum: _____

AST: _____ vom Datum: _____

Krea: _____ vom Datum: _____

Cholesterin: _____ vom Datum: _____

5. Untersuchung: Puls: _____ Blutdruck r/l: _____

Muskelkraft: Unterschenkel _____ Zehe _____ Fuß _____

Berührungsempfindung GZGG: (Taubheit) 0 – 1 – 2 – 3 (sehr gut)

Stimmgabeltest:	rechts	links
Großzehengrundgelenk		
Malleolus medialis		
Tuberositas tibiae		

Sensibilitätstest mit Monofilament:

Temperaturempfindung Fußrücken: kalt /warm möglich

Pulsstatus: A. tib. post. _____ A. dors. ped _____ A. poplitea _____

Reflexe: RPR _____ BSR _____ PSR _____ ASR _____ Babinski _____

Lageempfindung Großzehe:

Zehengang _____ Hakengang _____ Romberg _____

Abbildung 2.2: Anamnese und Untersuchungsbogen



Abbildung 2.3: Versuchsanordnung mit dem PhySys® der Firma Zimmer

der verwendeten Reizstromgeräte (s. u.) begonnen. Die Kontrollgruppe erhielt das analoge Setting, wobei das Reizstromprogramm dabei ausgewählt, jedoch nicht gestartet wurde. In Abbildung 2.3 ist die Versuchsanordnung dargestellt. Wie in der Abbildung zu erkennen, wurde das Reizstromgerät immer nach Anlegen der Elektroden vom Patienten weggedreht, sodass der Patient die Aktivität des Gerätes nicht überprüfen konnte.

Der analgesierende Mikroreizstrom wurde mittels des Galva 5 oder PhySys-Reizstromgerät der Firma Zimmer appliziert. Beide Geräte besitzen ein identisches Programm (Nummer 17) zur Applikation von Mikroreizstrom mit den oben beschriebenen Parametern. Weiterhin haben sie eine CE-Zertifizierung und befinden sich in der physiotherapeutischen Abteilung der Klinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Dresden. Die ID- bzw. Inventar-Nummern der verwendeten 6 Geräte lauten: 283.9403.00 bzw. 0011333/00; 283.9510.00 bzw. 0013411/00; 283.9507.00 bzw. 0013408/00; 283.9402.00 bzw. 0011332/00; 283.9404.00 bzw. 0011334/00; 283.9509.00 bzw. 0013410/00.

An jedem Behandlungstermin wurde ein Tagesprotokoll mit Angaben zur aktuellen Schmerzintensität, zum aktuellen Schmerzcharakter und zu vegetativen Symptomen vom

Patienten ausgefüllt. Damit wurden auch eventuell auftretende unerwünschte Wirkungen der Therapie erfasst. Am letzten Behandlungstag (T2) und an einem Termin zur Nachbeobachtung einen Monat nach Beendigung der Therapie (T3) erfolgte dann ein nochmaliges Ausfüllen der drei Fragebögen zur Erfassung von PDI (Abbildung 2.4 auf der nächsten Seite), ADS (Abbildung 2.5 auf Seite 49) und NPS (Abbildung 2.6 auf Seite 50 und Abbildung 2.7 auf Seite 51).

2.4 Die erhobenen Scores

Durch die deutsche Version des PDIs wurde die Behinderung im Alltag aufgrund der neuropathischen Schmerzen erfasst. Dieser bildete auch den primären Zielparameter zur Beurteilung des Therapieeffekte in der vorliegenden Studie. Der PDI besteht aus 7 Unterpunkten, zu welchen jeweils auf einer Skala von 0 (keine Behinderung) bis 10 (völlige Behinderung) der Grad der Einschränkung durch die Schmerzen angegeben werden muss. Die Unterpunkte umfassen: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten. Die Reliabilität und Validität des Fragebogens wurde von Tait et al. [104] und Grönblad et al. [105] als ausreichend eingeschätzt. Die Summe der Bewertungen aus allen Unterpunkten bildet letztlich den Scorewert des PDIs, welcher Werte zwischen 0 (keine Einschränkung) und 70 (stärkste Einschränkung) annehmen kann.

Zur Bewertung der Schmerzintensität wurde die durchschnittliche Schmerzstärke in der letzten Woche vor Beginn der Therapie auf einer Numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 erfasst. Dies ist ein übliches Verfahren in der Schmerzforschung und es hat sich gezeigt, dass die Validität der Schmerzangaben auf einer NRS mit der einer Visuellen Analog Skala (VAS) vergleichbar ist [109, 110].

Ein weiteres Instrument zur Erfassung der Intensität speziell von neuropathischen Schmerzen ist die „Neuropathic Pain Scale“ (NPS). Die NPS enthält 2 Unterpunkte, welche die

Name:

Bitte geben Sie im Folgenden an, wie stark Sie durch Ihre Schmerzen in den verschiedenen Bereichen Ihres Lebens beeinträchtigt sind. Das heißt: Wie sehr hindern die Schmerzen Sie daran, ein normales Leben zu führen? Kreuzen Sie bitte für jeden der sieben Lebensbereiche die Zahl an, die die für Sie typische Stärke der Behinderung durch Ihre Schmerzen beschreibt. Ein Wert von 0 bedeutet dabei überhaupt keine Behinderung, und ein Wert von 10 gibt an, dass Sie in diesem Bereich durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt sind.

1. **Familiäre und häusliche Verpflichtungen** (dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfasst Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeiten).

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung
2. **Erholung** (dieser Bereich umfasst Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten)

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung
3. **Soziale Aktivitäten** (dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater- und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten)

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung
4. **Beruf** (dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint ist auch Hausfrauen(männer)tätigkeit)

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung
5. **Sexualleben** (dieser Bereich bezieht sich auf die Häufigkeit und die Qualität des Sexuallebens)

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung
6. **Selbstversorgung** (dieser Bereich umfasst Aktivitäten, die Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, Autofahren, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein)

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung
7. **Lebensnotwendige Tätigkeiten** (dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen)

(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
keine Beeinträchtigung										völlige Beeinträchtigung

Bitte prüfen Sie nochmals, ob Sie alle 7 Feststellungen beantwortet haben. [104, 105]

Abbildung 2.4: Der Pain Disability Index, ein Fragebogen zur Beurteilung von schmerzbedingter Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens aus dem „Fragebogen für Schmerz-Patienten“ der DGSS von 1996

2 Patienten und Methodik

Name:

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem **Befinden während der letzten Woche** am besten entspricht/ entsprochen hat.

Antworten: selten = weniger als 1 Tag oder überhaupt nicht
 manchmal = 1 bis 2 Tage lang
 öfters = 3 bis 4 Tage lang
 meistens = die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche ...		selten	manch- mal	öfters	meistens
1.	... haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	0	0	0	0
2.	... hatte ich kaum Appetit	0	0	0	0
3.	... konnte ich meine trübsinnige Laune nicht los werden, obwohl mich meine Freund/ Familie versuchten aufzumuntern	0	0	0	0
4.	... kam ich mir genauso gut vor wie andere	0	0	0	0
5.	... hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren	0	0	0	0
6.	... war ich deprimiert/ niedergeschlagen	0	0	0	0
7.	... war alles anstrengend für mich	0	0	0	0
8.	... dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft	0	0	0	0
9.	... dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag	0	0	0	0
10.	... hatte ich Angst	0	0	0	0
11.	... habe ich schlecht geschlafen	0	0	0	0
12.	... war ich fröhlich gestimmt	0	0	0	0
13.	... habe ich weniger geredet als sonst	0	0	0	0
14.	... fühlte ich mich einsam	0	0	0	0
15.	... waren die Leute unfreundlich zu mir	0	0	0	0
16.	... habe ich das Leben genossen	0	0	0	0
17.	... musste ich weinen	0	0	0	0
18.	... war ich traurig	0	0	0	0
19.	... hatte ich das Gefühl, dass die Leute mich nicht Leiden können	0	0	0	0
20.	... konnte ich mich zu nichts aufraffen	0	0	0	0

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen beantwortet haben!

[106, 107]

Abbildung 2.5: Die Allgemeine Depressions Skala aus dem „Fragebogen für Schmerz-Patienten“ der DGSS von 1996

FRAGEBOGEN ZU NERVENSCHMERZEN

German version of the Neuropathic Pain Scale (NPS)

Date: _____	Gender: M F	Age: _____	Diagnosis: _____	Dur of pain: _____ yrs _____ mos
Rx given: _____	Time of measurement: Pre-Rx Post-Rx Follow-up (time since Rx: _____)			
Medications: _____				

Anleitung: Es gibt verschiedene Merkmale von Schmerzen, die wir gerne erfassen möchten: **Schärfe, Hitze/Kälte, Dumpfheit, Stärke** der Schmerzen, wie **unangenehm** sie allgemein sind, sowie **Oberflächenschmerz** im Gegensatz zu **Tiefenschmerz**.

Vielleicht wird die Unterscheidung dieser verschiedenen Merkmale von Schmerz für Sie deutlicher, wenn Sie an Geschmack denken. So sind sich z.B. viele Menschen darüber einig, wie süß ein Stück Kuchen ist (die **Stärke** der Süße), aber einige hätten es lieber noch süßer, während andere es lieber etwas weniger süß hätten. Genauso kann man sich bei der Beurteilung von Musik darüber einig sein, wie laut sie ist, was leiser und was lauter ist, aber unterschiedlich darüber urteilen, was man dabei empfindet. Manche mögen lieber leise Musik, andere mögen es lauter. Kurz gesagt, die **Stärke** einer Wahrnehmung entspricht nicht unbedingt den Empfindungen, die Sie dabei haben. Ein Geräusch kann unangenehm sein und trotzdem leise (denken Sie etwa an das Geräusch von Fingernägeln auf einer Tafel). Ein Geräusch kann leise und "dumpf" sein, aber auch laut und "dumpf".

Genauso ist es mit Schmerzen. Viele Menschen können den Unterschied zwischen verschiedenen Merkmalen Ihrer Schmerzen benennen: z.B. wie sehr es weh tut und wie unangenehm oder ärgerlich die Schmerzen sind. Obwohl die Stärke der Schmerzen oft einen großen Einfluss darauf hat, wie unangenehm Schmerzen empfunden werden, können manche Menschen mehr Schmerzen aushalten als andere, bevor sie es sehr schlimm finden.

Es gibt Skalen, mit deren Hilfe man verschiedene Merkmale von Schmerzen erfassen kann. Ein Patient empfindet seine Schmerzen vielleicht als sehr brennend, aber überhaupt nicht als dumpf, während ein anderer sie nicht als brennend empfindet, sondern als sehr dumpf. Wir nehmen an, dass Sie auf einigen der folgenden Skalen sehr weit oben ankreuzen werden, auf anderen dagegen sehr weit unten. Wir möchten, dass Sie uns anhand der folgenden Skalen genau angeben, was Sie empfinden.

Kreuzen Sie bitte die Zahl an, die am besten die Stärke Ihrer Schmerzen beschreibt.

1. Bitte geben Sie auf dieser Skala an, wie stark Ihre Schmerzen sind.													
Keine Schmerzen	<table border="1" style="display: inline-table; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die stärksten Schmerzen, die man sich vorstellen kann
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
2. Bitte geben Sie auf dieser Skala an, wie stechend Ihre Schmerzen sind. Ausdrücke, mit denen man "stechende" Schmerzen beschreiben kann, sind z.B. "wie ein Messerstich", "wie ein Stachel", "scharf" oder "wie elektrische Schläge".													
Nicht stechend	<table border="1" style="display: inline-table; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die stechendsten Schmerzen, die man sich vorstellen kann ("wie ein Messerstich")
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
3. Bitte geben Sie auf dieser Skala an, wie brennend Ihre Schmerzen sind. Ausdrücke, mit denen man sehr brennende Schmerzen beschreiben kann, sind z.B. "heiß" und "wie eine Verbrennung".													
Nicht brennend	<table border="1" style="display: inline-table; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die brennendsten Schmerzen, die man sich vorstellen kann ("wie eine Verbrennung")
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
4. Bitte geben Sie auf der Skala unten an, wie dumpf Ihre Schmerzen sind. Ausdrücke, mit denen man sehr dumpfe Schmerzen beschreiben kann, sind z.B. "wie dumpfe Zahnschmerzen" und "wie ein blauer Fleck".													
Nicht dumpf	<table border="1" style="display: inline-table; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die dumpfesten Schmerzen, die man sich vorstellen kann
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
5. Bitte geben Sie auf dieser Skala an, wie kalt Ihre Schmerzen sind. Ausdrücke, mit denen man sehr kalte Schmerzen beschreiben kann, sind z.B. "wie Eis" und "eiskalt".													
Nicht kalt	<table border="1" style="display: inline-table; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die kältesten Schmerzen, die man sich vorstellen kann ("eiskalt")
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			

6. Bitte geben Sie auf dieser Skala an, wie **empfindlich** Ihre Haut auf leichte Berührung oder Kleidung reagiert. Ausdrücke, mit denen man empfindliche Haut beschreiben kann, sind z.B. "wie Sonnenbrand" und "wunde Haut".

Nicht empfindlich	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	So empfindlich , wie man es sich nur vorstellen kann ("wunde Haut")
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

7. Bitte geben Sie auf dieser Skala an, wie **juckend** Ihre Schmerzen sind. Ausdrücke, mit denen man juckende Schmerzen beschreiben kann, sind z.B. "wie Ausschlag" und "wie ein Mückenstich".

Nicht juckend	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	So juckend , wie man es sich nur vorstellen kann ("wie Ausschlag")
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

8. Welche der folgenden Beschreibungen kommt dem **zeitlichen** Auftreten Ihrer Schmerzen am nächsten? Kreuzen Sie bitte nur eine Antwort an.

☐ Ich habe immer Hintergrundschmerzen und manchmal ein gelegentliches Aufflackern (durchbrechende Schmerzen).

Beschreiben Sie die Hintergrundschmerzen: _____

Beschreiben Sie die aufflackernden (durchbrechenden) Schmerzen: _____

☐ Ich habe immer nur eine einzige Art von Schmerzen. Beschreiben Sie diese Schmerzen: _____

☐ Ich habe manchmal eine einzige Art von Schmerzen. Sonst bin ich schmerzfrei.

Beschreiben Sie diese gelegentlich auftretenden Schmerzen: _____

9. Sie haben uns gerade etwas über die verschiedenen Merkmale Ihrer Schmerzen berichtet, wie verschieden Sie diese empfinden. Jetzt möchten wir Sie bitten, uns zu sagen, wie **unangenehm** Ihre Schmerzen insgesamt für Sie sind. Ausdrücke, mit denen man sehr unangenehme Schmerzen beschreiben kann sind "fürchterlich" und "unerträglich". Denken Sie daran, Schmerzen können leicht sein, aber als ausgesprochen unangenehm empfunden werden und manche Arten von Schmerzen können sehr stark, aber dabei sehr erträglich sein. Geben Sie bitte mithilfe dieser Skala an, als wie **unangenehm** Sie Ihre Schmerzen empfinden.

Nicht unangenehm	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die unangenehmsten Schmerzen, die man sich vorstellen kann ("unerträglich")
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

10. Zu guter Letzt möchten wir Sie bitten, einzuschätzen, wie stark Ihre **Tiefenschmerzen** (Schmerzen tief unter der Hautoberfläche) und Ihre **Oberflächenschmerzen** (Schmerzen auf oder unmittelbar unter der Haut) sind. Beurteilen Sie bitte jede Schmerzart für sich. Wir wissen, dass es unter Umständen schwer ist, diese Einschätzung vorzunehmen und Sie wahrscheinlich "über den Daumen peilen" müssen. Bitte schätzen Sie, so genau Sie können.

WIE STARK SIND IHRE TIEFENSCHMERZEN?

Keine Tiefenschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die stärksten Tiefenschmerzen, die man sich vorstellen kann
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--

WIE STARK SIND IHRE OBERFLÄCHENSCHMERZEN?

Keine Oberflächenschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Die stärksten Oberflächenschmerzen, die man sich vorstellen kann
----------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

globalen Dimensionen des Schmerzes jeweils auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen) beschreiben. Dies sind die Schmerzstärke und die Erträglichkeit. Daneben werden Angaben zu 8 weiteren Unterpunkten, welche spezifische Qualitäten von neuropathischen Schmerzen darstellen, erfragt. Diese Schmerzqualitäten umfassen „stechend“, „brennend“, „dumpf“, „kalt“, „empfindlich“, „juckend“, „tief“ und „oberflächlich“. Auch zu diesen Qualitäten ist jeweils die Intensität von 0 bis 10 anzugeben. Ein letzter Unterpunkt des Fragebogens umfasst den zeitlichen Schmerzverlauf mit Unterscheidung in Dauerschmerzen und Schmerzattacken. Der Scorewert ergibt sich durch Summation der Bewertungen der Unterpunkte und kann damit Werte von 0 bis 100 annehmen. In der Auswertung können die Unterpunkte des NPS auch einzeln ausgewertet werden. Damit kann geprüft werden, ob beispielsweise dumpfe Schmerzen besser auf MENS ansprechen als stechende Schmerzen. Dies kann Hinweise auf Untergruppen innerhalb der Schmerzpatienten mit einem gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus geben. Die Validität und Reliabilität des NPS wurde in vorherigen Studien als ausreichend eingestuft [108].

Als letztes wurde die „Allgemeine Depressions Skala“ (ADS) als Beurteilungsinstrument der Depressivität der Patienten beantwortet. Der Fragebogen ist die deutschsprachige Form der „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“. Dieser fragt nach dem Grad der Ausprägung von 20 typischen Merkmalen depressiver Patienten. Dabei soll der Proband jeweils zwischen „trifft selten zu“, „trifft manchmal zu“, „trifft öfter zu“ oder „trifft meistens zu“ unterscheiden. Es werden pro Merkmal Werte von 0 (keine Ausprägung, entspricht „trifft selten zu“) bis 3 (starke Ausprägung, entspricht „trifft meistens zu“) zugeordnet und letztlich zu einem Summenscore von 0 bis 60 Punkten summiert. Der ADS wurde primär als Screeninginstrument zur Identifizierung von Patienten, welche an einer depressiven Episode erkrankt sind, entwickelt. Radloff und Teri [107] haben gezeigt, dass ab Scorewerten über 23 der Verdacht auf Erkrankung an einer depressiven Episode naheliegt, da dieser Wert die höchste Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität erbrachte. Im Unterschied dazu haben Geisser et al. [106] einen Cutoff-Wert von 27

in einem Patientenkollektiv von 132 Patienten mit chronischen Schmerzen ermittelt. Die Autoren führen enger gefasste Diagnosekriterien für eine depressive Episode als Grund für den höheren Grenzwert an. Auch ein Cutoff-Wert von 19 ist in diesem Zusammenhang in der Literatur zu finden [111]. In der vorliegenden Studie wurde daher als Mittwert ein Cutoff-Wert von 23 angewendet.

Der ADS wurde durch Arbeiten von Weissmann et al. [112] und Faulstich et al. [113] als ausreichend valide und reliabel in der Anwendung bei Erwachsenen befunden. Die Anwendung zum Screening auf depressive Episoden speziell bei Patienten mit chronischen Schmerzen wurde von Geisser et al. [106] untersucht, wobei der ADS auch in diesem Fall als ein valides Screeninginstrument eingestuft wurde. Somit können in der vorliegenden Studie Unterschiede in der Depressivität der Therapiegruppen durch den ADS erfasst werden.

2.5 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit dem Computerprogramm SPSS Version 15 und der Unterstützung von Frau Dr. rer. nat. B. Wiedemann (Mitarbeiterin des Institutes für Medizinische Informatik und Biometrie an der Technischen Universität Dresden) durchgeführt. Im Shapiro-Wilk-Test wurde zunächst geprüft, ob die erhobenen Daten normalverteilt sind. Bei Bestätigung wurde ein zweiseitiger t-Test zur Prüfung auf signifikante Unterschiede der Mittelwerte vor und nach der Therapie in Verum- und Placebogruppe durchgeführt. Gelingt der Nachweis der Normalverteilung der erhobenen Variablen nicht, so muss ein Mann-Whitney-U-Rangsummentest durchgeführt werden, wenngleich sich die statistische Power dadurch um circa 5 % verringert. Es muss hinzugefügt werden, dass es in der Literatur umstritten ist, ob die erhobenen Variablen auf einer Ratingskala dem Niveau einer Intervallskala entsprechen und infolgedessen überhaupt mit parametrischen Tests ausgewertet werden dürfen [114]. Jedoch ist es in Studien der

Schmerzforschung allgemein üblich, dies zu tun.

Die primäre Zielgröße in der vorliegenden Studie stellt der PDI dar. Eine Reduktion um 15 Skalenteile durch die Therapie im Vergleich zum Ausgangswert des PDIs wird hierbei als ein schmerztherapeutisch relevanter Effekt eingeschätzt. Mit dem Rangsummentest nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben wird die Änderung der Mittelwerte des PDIs durch die Therapie in Verum- und Placebogruppe verglichen. Die Differenz wird berechnet sowohl aus dem Summenwert des Scores zum Zeitpunkt vor und direkt nach der Therapie, als auch aus dem Summenwert vor und einen Monat nach der Therapie. Die notwendige Probandenzahl für die vorliegende Studie wurde über eine a priori Poweranalyse mit $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,20$ (entspricht einer Power von 80 %) berechnet und hat ergeben, dass eine Gruppenstärke von je 20 Patienten ausreicht, um eine Reduktion des PDIs um 15 Skalenteile zwischen den zwei Therapieoptionen zu demonstrieren.

Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit einer Symptomverbesserung um 30 % im Summenscore durch die Therapie zwischen den beiden Gruppen verglichen und mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Hierbei wurde die Symptomverbesserung um 30 % als Ansprechen auf die Therapie gewertet, da sich diese nach Farrar et al. [115] als klinisch bedeutsam herausgestellt hat und nach Dworkin et al. [116] zur Verwendung in klinischen Studien empfohlen wird. P-Werte $< 0,05$ (zweiseitig) wurden bei allen durchgeführten statistischen Tests als signifikant angesehen (zur Bonferroni-Adjustierung siehe Abschnitt 4.4 auf Seite 92).

Analog zur Auswertung des PDIs (s.o.) wurden die erfassten Scorewerte der ADS, der NPS, sowie einzelne Skalen von PDI und NPS ausgewertet, um mögliche signifikante Unterschiede, welche sich nur in Teilbereichen darstellen, festzustellen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristik der Studiengruppen, Verträglichkeit der Therapie und Drop-Outs

In diese Studie wurden Patienten mit der Diagnose einer schmerzhaften dPNP eingeschlossen. Dabei bestand der Diabetes mellitus seit durchschnittlich 16,5 Jahren (2 bis 37 Jahre) in der Verumgruppe und durchschnittlich 18,1 Jahren in der Placebogruppe (4 bis 55 Jahre). Die Dauer der Neuropathie bedingten Schmerzen betrug 4 bis 210 Monate, im Mittel 46,3 Monate in der Verumgruppe und 58,1 Monate in der Placebogruppe. Alle Patienten wurden klinisch-neurologisch zu den Symptomen der dPNP untersucht, sowie elektrophysiologisch (ENG) bzw. sensorisch (QST) diagnostiziert. So wurde die Diagnose einer schmerzhaften Polyneuropathie bei Diabetes mellitus gesichert. Wie in Tabelle 3.1 auf der nächsten Seite dargestellt, unterscheiden sich Verum- und Kontrollgruppe nicht signifikant in Alter, Zeitraum seit der ersten Diabetesdiagnose bis zum Eintritt in die Studie, bisheriger Dauer der neuropathischen Schmerzen, dem HbA1c und BMI. Auch die Werte von PDI, ADS und NPS vor der Therapie befinden sich auf einem vergleichbaren Ausgangsniveau, da die Mittelwerte dieser Scores statistisch nicht signifikant differieren. Für die statistischen Berechnungen wurden hier für normalverteilte Variablen nach dem Shapiro-Wilk-Test (Alter, HbA1c, BMI und NPS) der t-Test, für nicht normalverteilte Variablen (Diabeteserstdiagnose, Schmerzdauer, PDI, ADS und Schmerzintensität) der Mann-Whitney-Test und für nominal skalierte Merkmale (Geschlechtsverteilung, Diabe-

3 Ergebnisse

Tabelle 3.1: Patientencharakteristik und Ausgangswerte (Zeitpunkt T1) von PDI, ADS und NPS in Verum- und Kontrollgruppe

	Verumgruppe n=22	Kontrollgruppe n=19	Irrtumswahr- scheinlich- keit p
Alter (Jahre)	68 ±12	66±7	0,51 ^a
Geschlechtsverteilung (m:w)	68% : 32%	53% : 47%	0,31 ^c
Diabeteserstdiagnose vor (Jahre)	16,5±8,7	18,1±12,6	0,63 ^b
Schmerzdauer (Monate)	46,3±52,0	58,1±60,5	0,51 ^b
Diabetestherapie (Insulin/OAD)	57% : 43%	78% : 22%	0,50 ^c
HbA1c	7,0%±0,7	7,0%±0,8	0,95 ^a
BMI (kg/m)	29,1±3,6	29,9±4,1	0,51 ^a
PDI (T1)	22,1±16,5	21,8±15,1	0,956 ^b
ADS (T1)	18,0±13,0	15,4±6,2	0,42 ^b
NPS (T1)	43,2±13,0	43,4±13,3	0,95 ^a
Schmerzintensität auf NRS (T1)	6,1±2,0	6,0±2,0	0,78 ^b

Anmerkung: Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen und Irrtumswahrscheinlichkeit p (^a mit t-; ^b mit Mann-Whitney-; ^c mit Chi-Quadrat-Test)

testtherapie) der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Nach jeder MENS-Applikation und am Ende der Studie wurden die Patienten hinsichtlich unerwünschter Wirkungen und Verträglichkeit der Therapie mit Hilfe des Tageprotokolls befragt. Weiterhin wurden an den Applikationsstellen des Reizstromes im Verlauf der Therapie keine äußeren Veränderungen durch den Untersucher festgestellt. Die Studienteilnehmer der Verumgruppe haben die Therapie im allgemeinen sehr gut vertragen. So wurde von 10 Patienten der Verumgruppe und 12 Patienten der Kontrollgruppe über ein angenehmes Wärmegefühl in den Füßen nach Applikation des elektrischen Stromes bzw. Placebos berichtet. Patient Nummer 6 und 39 aus der Verumgruppe haben jeweils zweimalig über starken Durchfall direkt nach der Reizstromtherapie berichtet. Dies ist die einzige mögliche unerwünschte Wirkung der Therapie, welche während der Studie

3 Ergebnisse

aufgetreten ist.

Insgesamt 47 Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien stellten sich zum Aufklärungsgespräch vor. Drei Patienten hatten einen PDI-Score von 0 und wurden daraufhin von der Studie ausgeschlossen, da der PDI die primäre Zielgröße darstellte (siehe Abbildung 2.1 auf Seite 42). Des Weiteren haben drei Patienten (zwei aus der Placebo- und ein Patient aus der Verumgruppe) die Teilnahme an der Studie im Laufe der ersten drei Behandlungen abgebrochen (Drop-Outs). Als Gründe wurden eine vermutete geringe Wirkung der Therapie, der Aufwand der Studienteilnahme mit 12 Sitzungen und die 50 %ige Wahrscheinlichkeit für eine Verumbehandlung angegeben. Da bei den ausgeschiedenen Patienten maximal dreimalig Reizstrom appliziert wurde und keine Bewertung ihrer neuropathischen Schmerzen zum Zeitpunkt des Studienabbruches erfasst werden konnte, wurden sie in der Auswertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4 auf Seite 92).

Weiterhin wurden die Studiengruppen hinsichtlich der Einnahme von Schmerzmedikamenten und Antidepressiva verglichen. Abbildung 3.2 auf der nächsten Seite verdeutlicht in diesem Zusammenhang, dass die Gruppen vergleichbar analgetisch und antidepressiv mit Medikamenten behandelt wurden. So haben in beiden Gruppen jeweils zehn Patienten keine diesbezügliche Medikation. Sechs bzw. fünf Patienten in der Verumgruppe bzw. Placebogruppe nehmen nur Schmerzmedikamente ohne einem zusätzlichen Antidepressivum ein. Zwei Patienten in der Verumgruppe und ein Patient in der Placebogruppe erhalten nur eine antidepressive Pharmakotherapie. Hierzu wurde vereinfacht auch Duloxetin und Amitriptylin gezählt, obwohl es auch als Coanalgetikum bei Schmerzpatienten ohne primär antidepressiver Indikation verschrieben werden kann. Jeweils vier Patienten in der Verum- und drei in der Placebogruppe wurden mit einer Kombination aus einem Schmerzmedikament und einem Antidepressivum behandelt. Die häufigsten verschriebenen Medikamente waren Gabapentin (5 Patienten), Pregabalin (5 Patienten), NSAR (5 Patienten), Duloxetin (4 Patienten), Amitriptylin (3 Patienten), Liponsäure (2 Patienten) und Carbamazepin (2 Patienten).

Tabelle 3.2: Analgetische und antidepressive Medikation in Verum- und Kontrollgruppe

Patientenanzahl	Verumgruppe	Placebogruppe	p
ohne Analgetikum und Antidepressivum	10	10	0,76
mit Analgetikum	6	5	1,00
mit Antidepressivum	2	1	1,00
mit Analgetikum und Antidepressivum	4	3	1,00

Anmerkung: Irrtumswahrscheinlichkeit p mit Fisher-Yates-Test

3.2 Prüfung der erhobenen Variablen auf Normalverteilung

Da der Stichprobenumfang weniger als 50 Patienten betrug, wurde zum Nachweis der Normalverteilung der Shapiro-Wilk-Test ausgewählt. In Tabelle 3.3 auf der nächsten Seite sind die Irrtumswahrscheinlichkeiten für die erhobenen Variablen dargestellt. Bei p -Werten kleiner als 0,05 muss die Nullhypothese, welche annimmt, dass die Variablen normalverteilt sind, abgelehnt werden. Aufgrund des Testes hat sich lediglich die Verteilung des NPS-Scores zu allen drei Zeitpunkten T1, T2 und T3 als normalverteilt herausgestellt. Daher wurden die erhobenen übrigen Variablen mit einem nichtparametrischen Test, in unserem Fall dem Mann-Whitney-U-Rangsummentest, ausgewertet.

3.3 Einfluß der Micro-TENS Therapie auf den Neuropathic Pain Score

3.3.1 Analyse des Summenscores des NPS

3.3.1.1 Darstellung des Therapieeffektes

Für den Überblick wird zunächst in Abbildung 3.1 auf Seite 60 die durchschnittliche Veränderung des NPS-Summenscores getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe als Boxplot dargestellt. Die Grafik wurde mit SPSS 15 erstellt. Patient Nummer 41 wurde von dem

3 Ergebnisse

Tabelle 3.3: Test auf Normalverteilung von PDI, ADS, NPS, sowie für die durchschnittliche Nervenschmerzstärke, die „Schmerzunerträglichkeit“ und die Intensität der Empfindung „Brennen“ auf einer NRS jeweils zu den drei Zeitpunkten T1, T2 und T3

Zielvariable	p	Zielvariable	p
PDI (T1)	0,005	Schmerzunerträglichkeit (T1)	0,010
PDI (T2)	0,003	Schmerzunerträglichkeit (T2)	0,010
PDI (T3)	0,002	Schmerzunerträglichkeit (T3)	0,248
NPS (T1)	0,937	Intensität „Brennen“ (T1)	0,001
NPS (T2)	0,695	Intensität „Brennen“ (T2)	0,002
NPS (T3)	0,579	Intensität „Brennen“ (T3)	0,002
ADS (T1)	0,001	Schmerzintensität (T1)	0,007
ADS (T2)	0,206	Schmerzintensität (T2)	0,003
ADS (T3)	0,043	Schmerzintensität (T3)	0,045

Anmerkung: Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit p mit Shapiro-Wilk-Test

Programm formal als Ausreißer gewertet, da der Scorewert außerhalb des Bereiches von eineinhalb Boxlängen über oder unter der Box liegt.

Ebenfalls der Veranschaulichung dienen Abbildung 3.2 auf Seite 61 und Abbildung 3.3 auf Seite 62. In diesen wird die Veränderung des NPS-Summenscores bei jedem Patienten jeweils für die Zeitpunkte vor Therapie (T1), unmittelbar nach Therapie (T2) und einen Monat nach Therapie (T3) für jede Interventionsgruppe einzeln dargestellt.

3.3.1.2 Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion des Scores durch die Therapie

Vor der Therapie betrug der Mittelwert des NPS-Summenscores in der Verumgruppe $43,18 \pm 12,9$ und in der Placebogruppe $43,42 \pm 13,3$. Nach vier Wochen Micro-TENS bzw. Placebothherapie verringerte sich der NPS auf $36,23 \pm 15$ und respektiv $32,74 \pm 17,2$. Diese durchschnittlichen Reduktionen unmittelbar nach Therapie um $6,95 \pm 7,56$ Skalenteile in der Verum- und um $10,68 \pm 9,98$ Skalenteile in der Placebogruppe waren mit $p = 0,18$ statistisch nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 3.4 auf Seite 63).

3 Ergebnisse

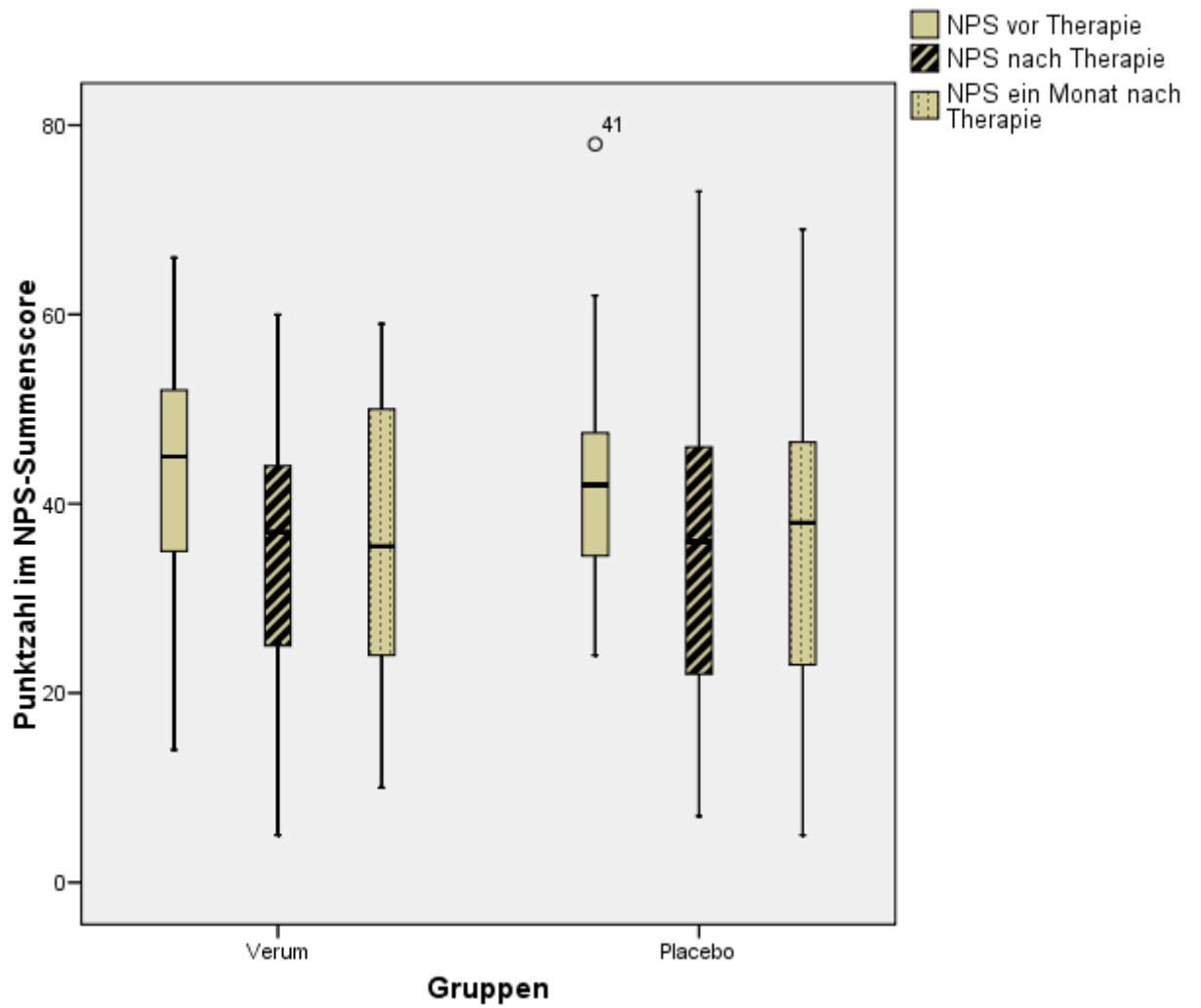


Abbildung 3.1: Verlauf des NPS-Summscores getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe jeweils als Boxplot.

3 Ergebnisse

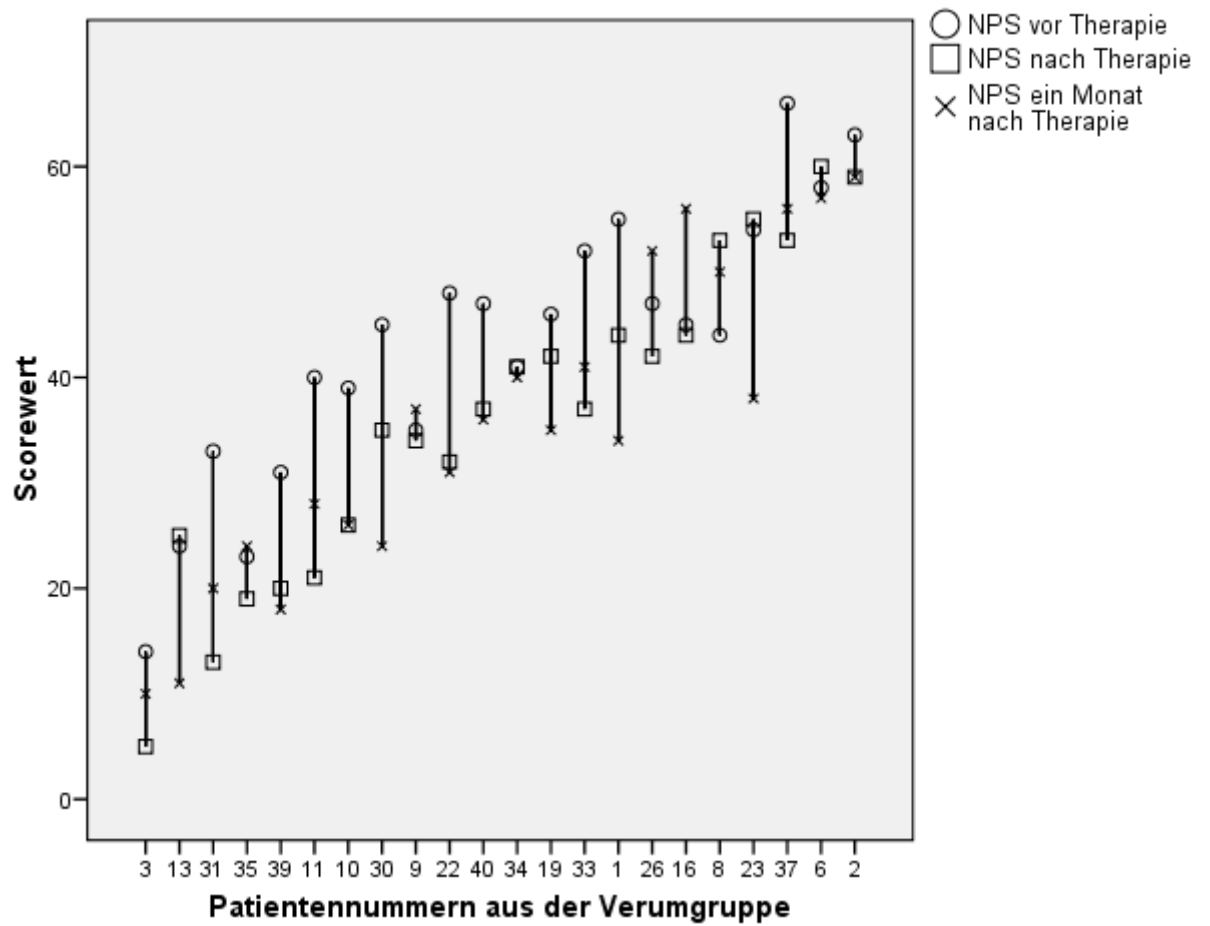


Abbildung 3.2: Veränderung des NPS-Scores pro Patient in der Verumgruppe

3 Ergebnisse

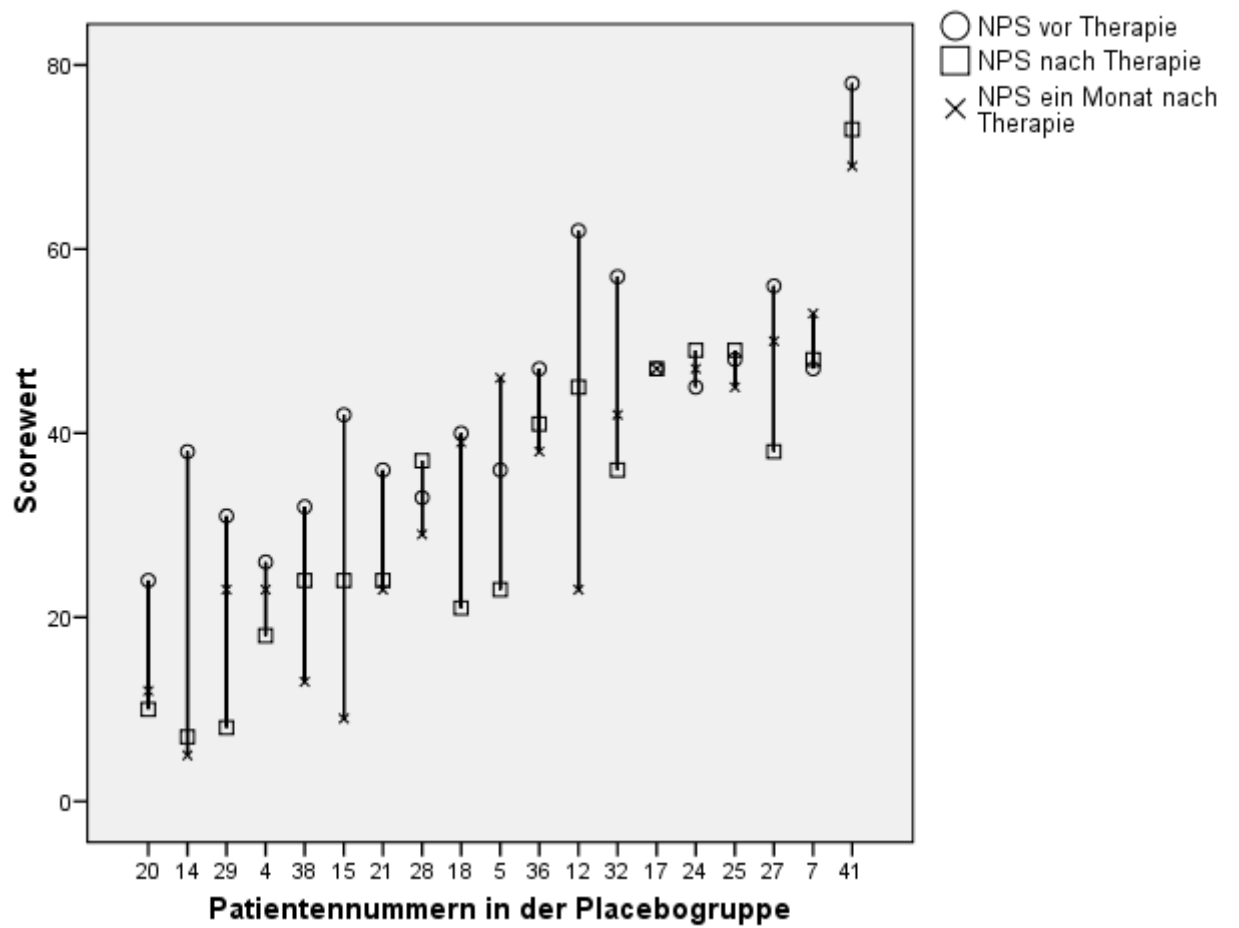


Abbildung 3.3: Veränderung des NPS-Scores pro Patient in der Placebogruppe

Tabelle 3.4: Durchschnittliche Reduktion von PDI, ADS und NPS direkt nach Therapie und ein Monat nach Therapie im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Therapie jeweils in Verum- und Kontrollgruppe

	Verumgruppe n=22	Kontrollgruppe n=19	p
PDI nach Therapie	4,27±4,17	3,79±7,71	0,79 ^a
PDI ein Monat nach Therapie	2,59±5,11	3,74±7,29	0,69 ^a
ADS nach Therapie	2,86±7,97	2,89±5,15	0,90 ^a
ADS ein Monat nach Therapie	3,09±6,55	1,05±9,06	0,54 ^a
NPS nach Therapie	6,95±7,56	10,68±9,98	0,18 ^b
NPS ein Monat nach Therapie	7,59±8,90	9,95±13,24	0,51 ^b

Anmerkung: Angabe von Mittelwerten, Standardabweichungen und Irrtumswahrscheinlichkeit p (mit ^a Mann-Whitney- oder ^b t-Test)

3.3.1.3 Analyse des Therapieeffektes auf den NPS

Ein Vergleich des Patientenanteils, welcher im NPS vor und einen Monat nach der Therapie eine Verbesserung um 30 Prozent zeigte, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen ($p = 0,75$). Dies ist in Tabelle 3.5 auf der nächsten Seite dargestellt. In der Placebogruppe wurde unmittelbar nach Therapie eine mit 52,6 % deutlich höhere Ansprechrate auf die Reizstromtherapie als in der Verumgruppe mit 27,3 % erreicht. Doch auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,10$).

3.3.2 Analyse von Einzelfaktoren des NPS

Zusätzlich wurden einzelne Faktoren des NPS ausgewertet. Diese umfassten die Schmerzintensität, die „Unerträglichkeit“ der Schmerzen und die Stärke der Empfindung „Brennen“ jeweils auf einer ganzzahligen Numerischen Rating Skala von 0 bis 10.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.5: Ansprechraten auf die Therapie bezogen auf PDI, ADS und NPS im Zeitraum von Therapiebeginn bis 1 Monat nach Therapie in Verum- und Kontrollgruppe

	Verumgruppe	Kontrollgruppe	p
Ansprechrate PDI direkt nach Therapie	22,7%	47,4%	0,10
Ansprechrate PDI ein Monat nach Therapie	31,8%	31,6%	0,99
Ansprechrate ADS direkt nach Therapie	45,5%	26,3%	0,21
Ansprechrate ADS ein Monat nach Therapie	27,3%	21,1%	0,64
Ansprechrate NPS direkt nach Therapie	27,3%	52,6%	0,10
Ansprechrate NPS ein Monat nach Therapie	36,4%	31,6%	0,75
Ansprechrate NRS direkt nach Therapie	18,2%	47,4%	0,045
Ansprechrate NRS ein Monat nach Therapie	36,4%	42,1%	0,707

Anmerkung: Angaben in Prozent und Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit p mit dem Chi-Quadrat-Test

3.3.2.1 Darstellung des Therapieeffektes pro Patient basierend auf einer NRS

Die durchschnittliche Veränderung der Schmerzintensität auf der NRS ist in Abbildung 3.4 auf der nächsten Seite als Boxplot dargestellt.

Zudem werden die Veränderungen der Schmerzintensität auf einer NRS getrennt nach Interventionsgruppe in Abbildung 3.5 auf Seite 66 und in Abbildung 3.6 auf Seite 67 jeweils pro Patient zu den drei Zeitpunkten T1, T2 und T3 verdeutlicht.

3 Ergebnisse

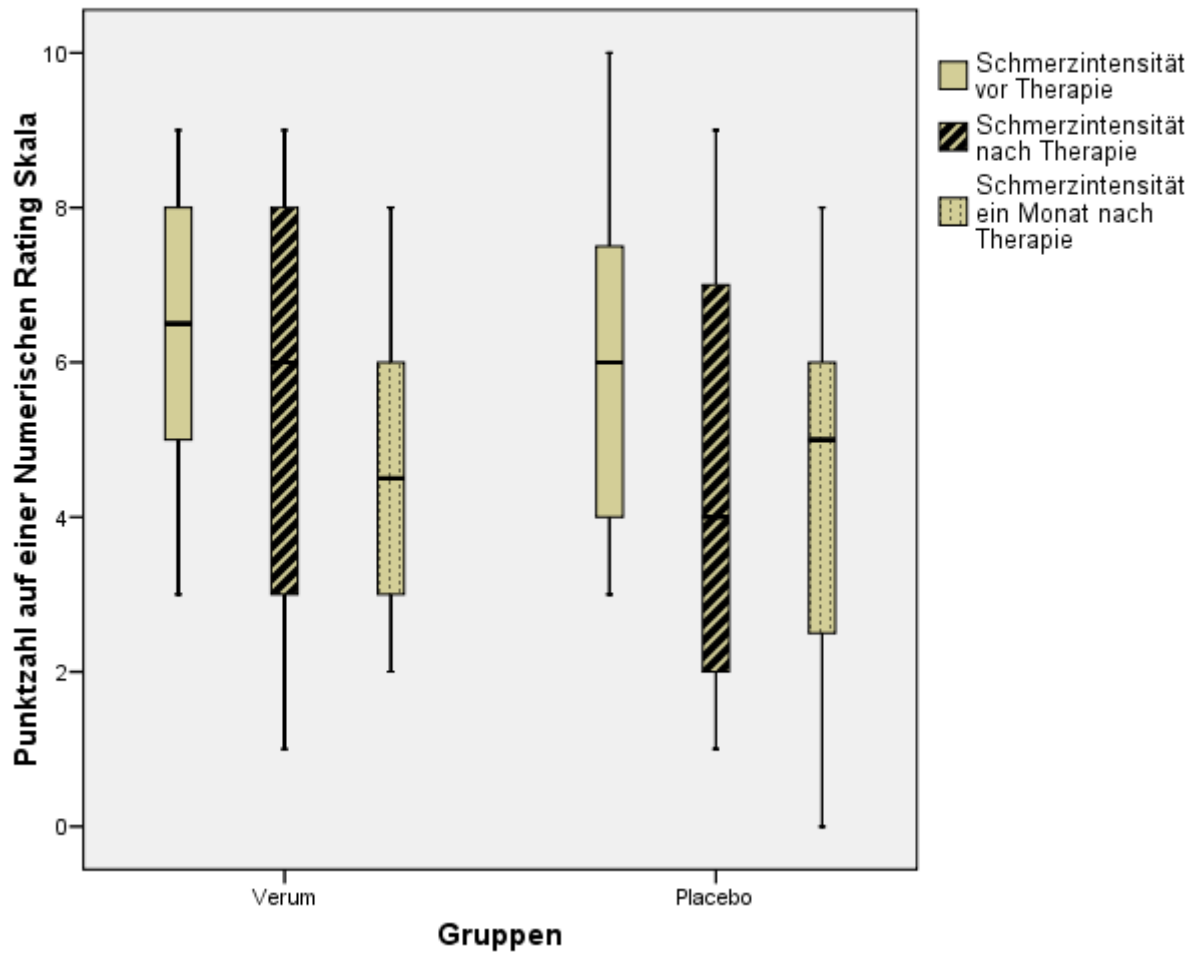


Abbildung 3.4: Verlauf der Schmerzintensität auf einer NRS getrennt nach Verum- und Placebogruppe jeweils als Boxplot

3 Ergebnisse

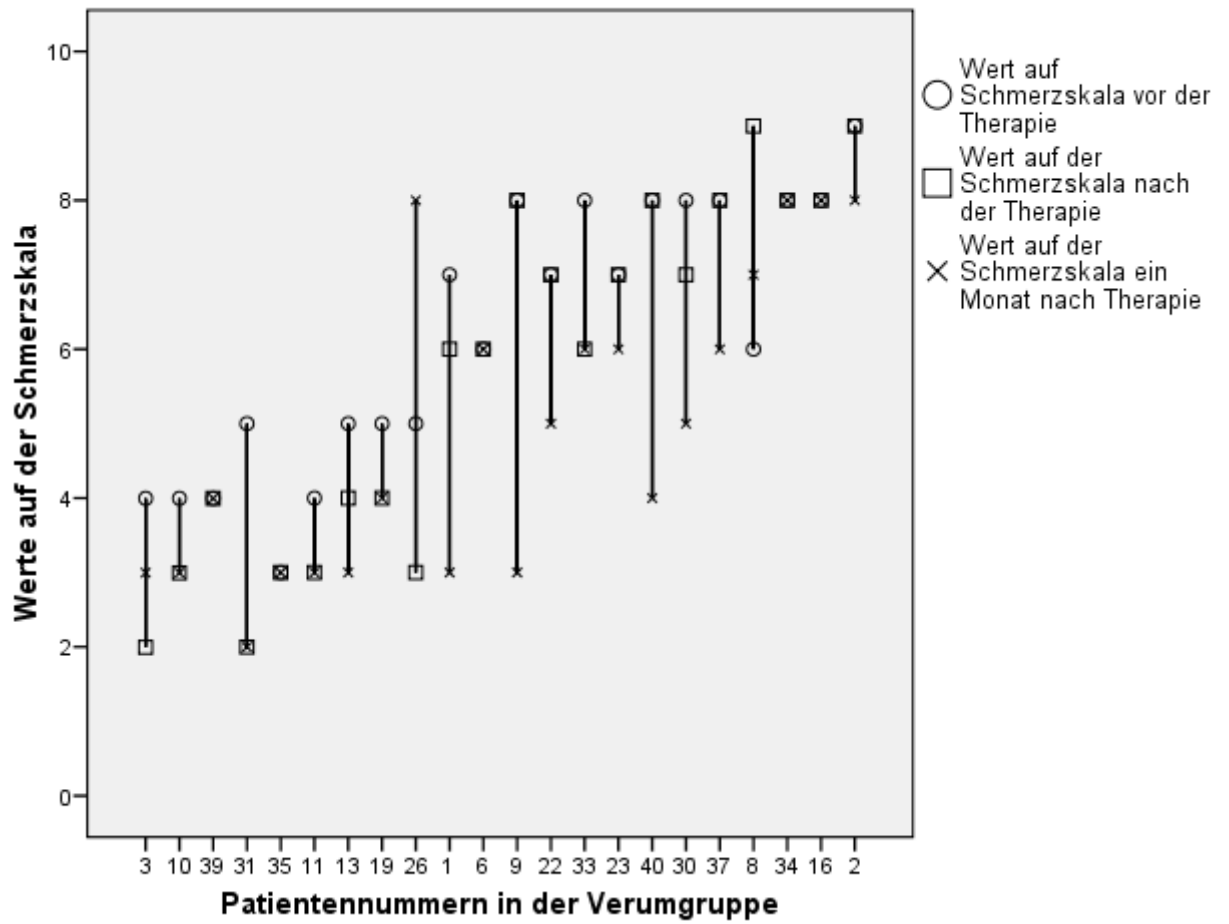


Abbildung 3.5: Verlauf der Schmerzbewertung pro Patient auf einer NRS in der Verumgruppe

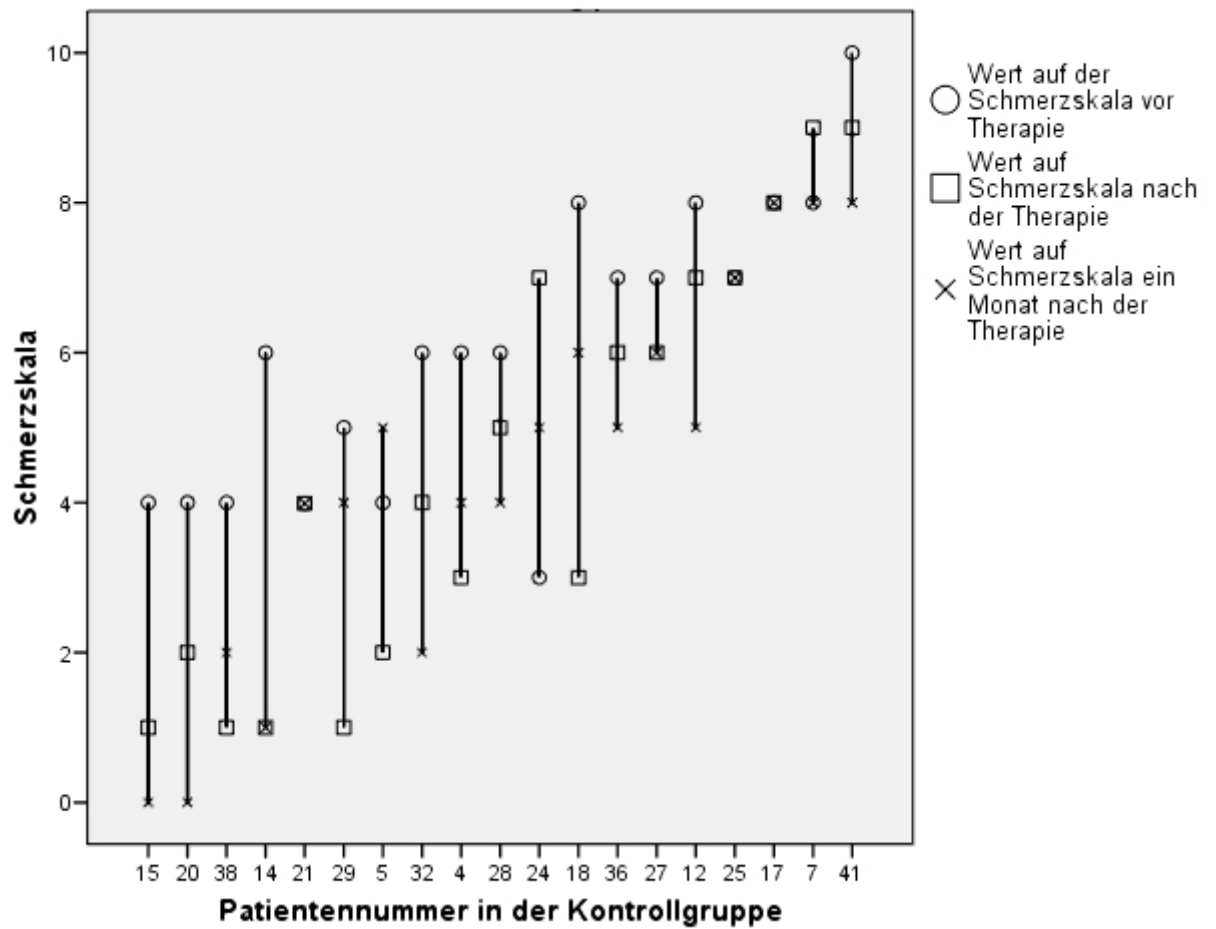


Abbildung 3.6: Verlauf der Schmerzbewertung pro Patient auf einer NRS in der Placebogruppe

3.3.2.2 Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion von ausgewählten Einzelfaktoren des NPS durch die Therapie

Bei dem Vergleich der Schmerzintensität vor und unmittelbar nach Therapie (T1 zu T2), wurden diese in der Verumgruppe um $0,54 \pm 1,18$ und in der Kontrollgruppe um $1,52 \pm 2,14$ Skalenteile gesenkt. Dieser Unterschied stellte sich mit $p = 0,04$ als signifikant heraus, weshalb die Placebogruppe damit eine signifikant stärkere Schmerzreduktion zum

Tabelle 3.6: Mittlere Reduktion der Nervenschmerzstärke, der „Schmerzunerträglichkeit“ und der Intensität der Empfindung „Brennen“ auf einer NRS direkt nach Therapie (T2) und einen Monat nach Therapie (T3) im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Therapie (T1) getrennt in Verum- und Kontrollgruppe

	Verumgruppe	Kontrollgruppe	p
Reduktion Schmerzintensität (T1 zu T2)	0,54±1,18	1,52±2,14	0,04
Reduktion Schmerzintensität (T1 zu T3)	1,32±1,81	1,63±1,86	0,58
Reduktion Schmerzunerträglichkeit (T1 zu T2)	0,73±2,43	1,42±1,46	0,71
Reduktion Schmerzunerträglichkeit (T1 zu T3)	0,82±2,62	1,00±2,04	0,73
Reduktion Intensität „Brennen“ (T1 zu T2)	0,64±2,66	1,05±1,75	0,78
Reduktion Intensität „Brennen“ (T1 zu T3)	1,32±2,08	0,79±2,18	0,43

Anmerkung: Einzelitems aus NPS, Angabe jeweils von Mittelwerten und Standardabweichung, Irrtumswahrscheinlichkeit p mit Mann-Whitney-Test

Zeitpunkt T1 erfahren hat (zur Diskussion siehe Abschnitt 4.1 auf Seite 79). Bezüglich der Empfindung „Brennen“ und der „Unerträglichkeit“ der Schmerzen jeweils zu den Zeitpunkten T1 im Vergleich mit T2 und T1 im Vergleich mit T3 stellten sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede dar (vergleiche Tabelle 3.6).

3.3.3 Analyse der täglichen Schmerzattacken zu Beginn und am Ende der Therapie

Bei den Studienteilnehmern teilweise vorhandene Schmerzattacken wurden mit Hilfe des Tagesprotokolles am ersten und am letzten Tag der Therapie (T1 und T2) quantitativ erfasst (siehe Tabelle 3.7 auf der nächsten Seite). Auch in diesem Fall erreichte die Irrtumswahrscheinlichkeit p bei Vergleich der Differenzen (Anzahl der Schmerzattacken (T1) - Anzahl der Schmerzattacken (T2)) zwischen den beiden Studiengruppen mit $p = 0,07$ keine statistische Signifikanz.

Tabelle 3.7: Durchschnittliche Anzahl an Schmerzattacken mit Standardabweichung zu den Zeitpunkten T1 und T2 in Verum- und Placebogruppe

	Verumgruppe (n=22)	Placebogruppe (n=19)
T1	2,9±3,1	5,2±6,8
T2	1,8±1,8	4,2±5,9

3.4 Einfluß der Micro-TENS Therapie auf den Pain Disability Index

3.4.1 Darstellung des Therapieeffektes

Zur Veranschaulichung wird in Abbildung 3.7 auf der nächsten Seite der durchschnittliche Verlauf des PDIs getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe als Boxplot und in Abbildung 3.8 auf Seite 71 und 3.9 auf Seite 72 die Veränderung des PDIs zu den drei Evaluationszeitpunkten (T1, T2 und T3) pro Patient für jede Interventionsgruppe getrennt dargestellt.

3.4.2 Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion des Scores durch die Therapie

Durchschnittlich wurde der PDI in der Verumgruppe zum Zeitpunkt T2 um $4,27 \pm 4,17$ und in der Placebogruppe um $3,79 \pm 7,71$ Skalenteile reduziert. Mit $p = 0,79$ war dieser Unterschied nicht signifikant. Zum Zeitpunkt T3 wurde der PDI im Mittel um $2,59 \pm 5,11$ Skalenteile in der Verum- und $3,74 \pm 7,29$ Skalenteile in der Kontrollgruppe reduziert. Auch diese Abweichung war nicht signifikant ($p = 0,69$) (siehe Tabelle 3.4 auf Seite 63).

3.4.3 Analyse der Ansprechraten auf die Therapie

Eine Gegenüberstellung des Patientenanteils, welcher im PDI einen Monat nach der Therapie im Vergleich zum Scorewert vor Therapie eine Verbesserung um 30 % zeigte (22,7 %

3 Ergebnisse

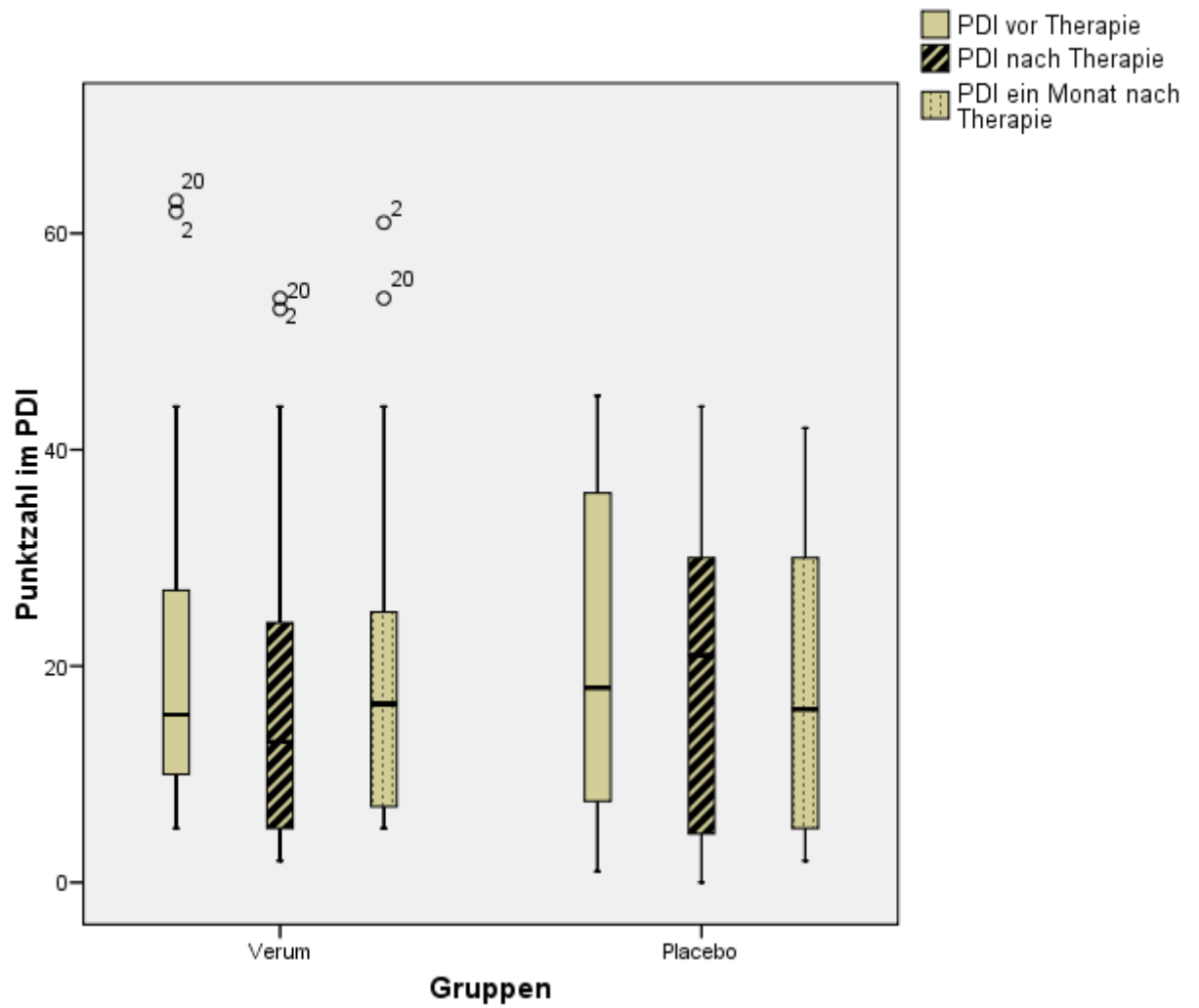


Abbildung 3.7: Verlauf des PDI getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe jeweils als Boxplot

3 Ergebnisse

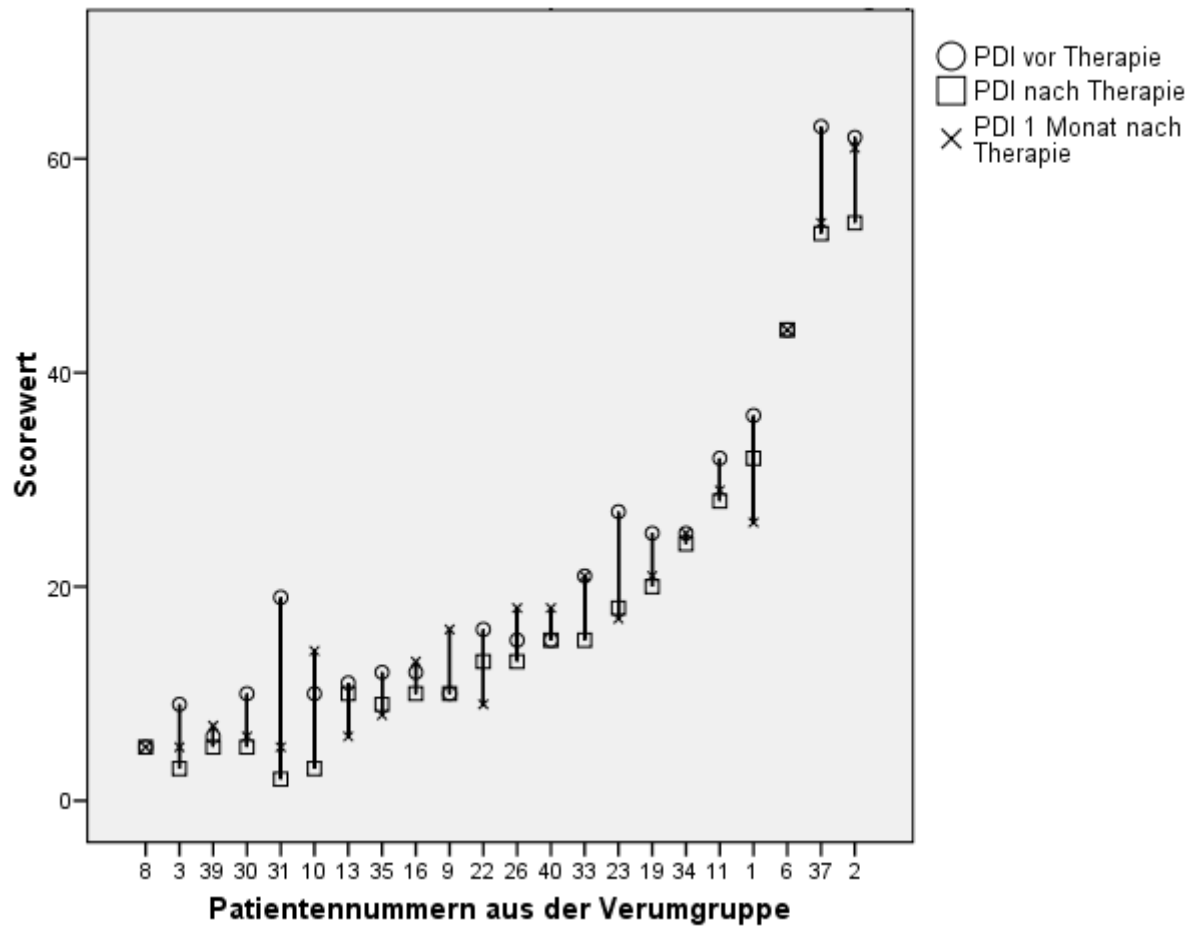


Abbildung 3.8: Veränderung des PDI-Scores pro Patient in der Verumgruppe

3 Ergebnisse

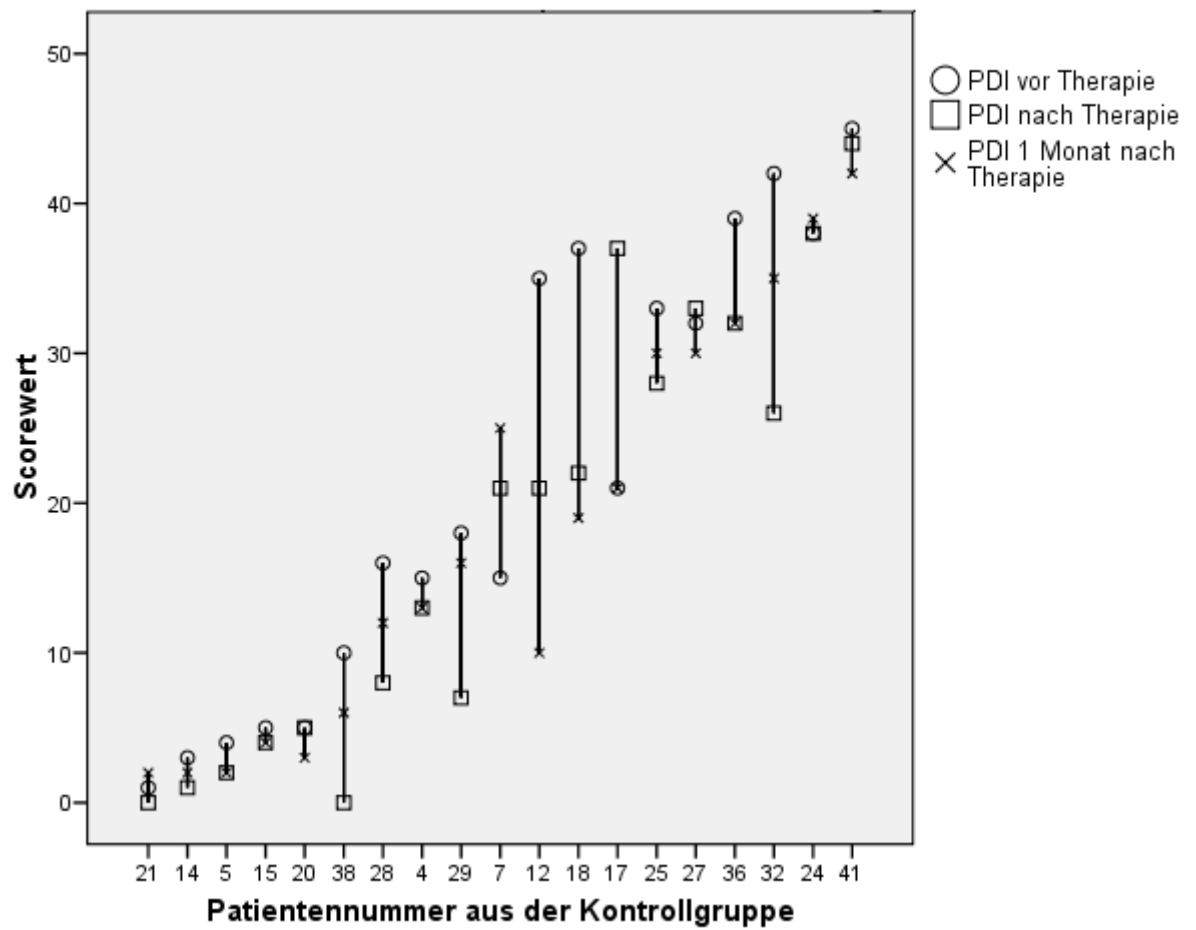


Abbildung 3.9: Veränderung des PDI-Scores pro Patient in der Placebogruppe

in der Verum- und 47,4 % in der Placebogruppe), ergab mit $p = 0,10$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 3.5 auf Seite 64). Ebenso erbrachte die Gegenüberstellung der Responderaten in Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt T2 (31,8 % in der Verum- und 31,6 % in der Placebogruppe) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,99$).

3.5 Einfluß der Micro-TENS Therapie auf die Allgemeine

Depressionsskala

3.5.1 Darstellung des Therapieeffektes und Auswertung des ADS als Screeninginstrument für depressive Episoden

Analog zu den vorherigen Abschnitten wird mit Abbildung 3.10 auf der nächsten Seite die durchschnittliche Veränderung des ADS getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe als Boxplot dargestellt.

Eine Auszählung der Patienten mit Scorewerten über 23 vor der Therapie identifizierte 6 Patienten in der Verum- und 2 Patienten in der Kontrollgruppe. Bei diesen Studienteilnehmern bestand damit der Verdacht auf Erkrankung an einer depressiven Episode [107]. Unmittelbar nach der Therapie waren es 4 bzw. 1 Studienteilnehmer und einen Monat nach Therapie 3 bzw. 2 (siehe Tabelle 3.8 auf Seite 75). Von den nach ADS depressiven Patienten wurde jeweils 4 in der Verumgruppe und 2 in der Placebogruppe antidepressiv behandelt. Zwei Patienten mit Verdacht auf eine depressive Episode in der Verumgruppe nahmen kein Antidepressivum ein.

3.5.2 Analyse der durchschnittlichen absoluten Reduktion des Scores durch die Therapie

Eine durchschnittliche Reduktion des ADS in der Verumgruppe von $2,86 \pm 7,97$ und in der Placebogruppe von $2,89 \pm 5,15$ unmittelbar nach Therapie (T2) erbrachte keinen

3 Ergebnisse

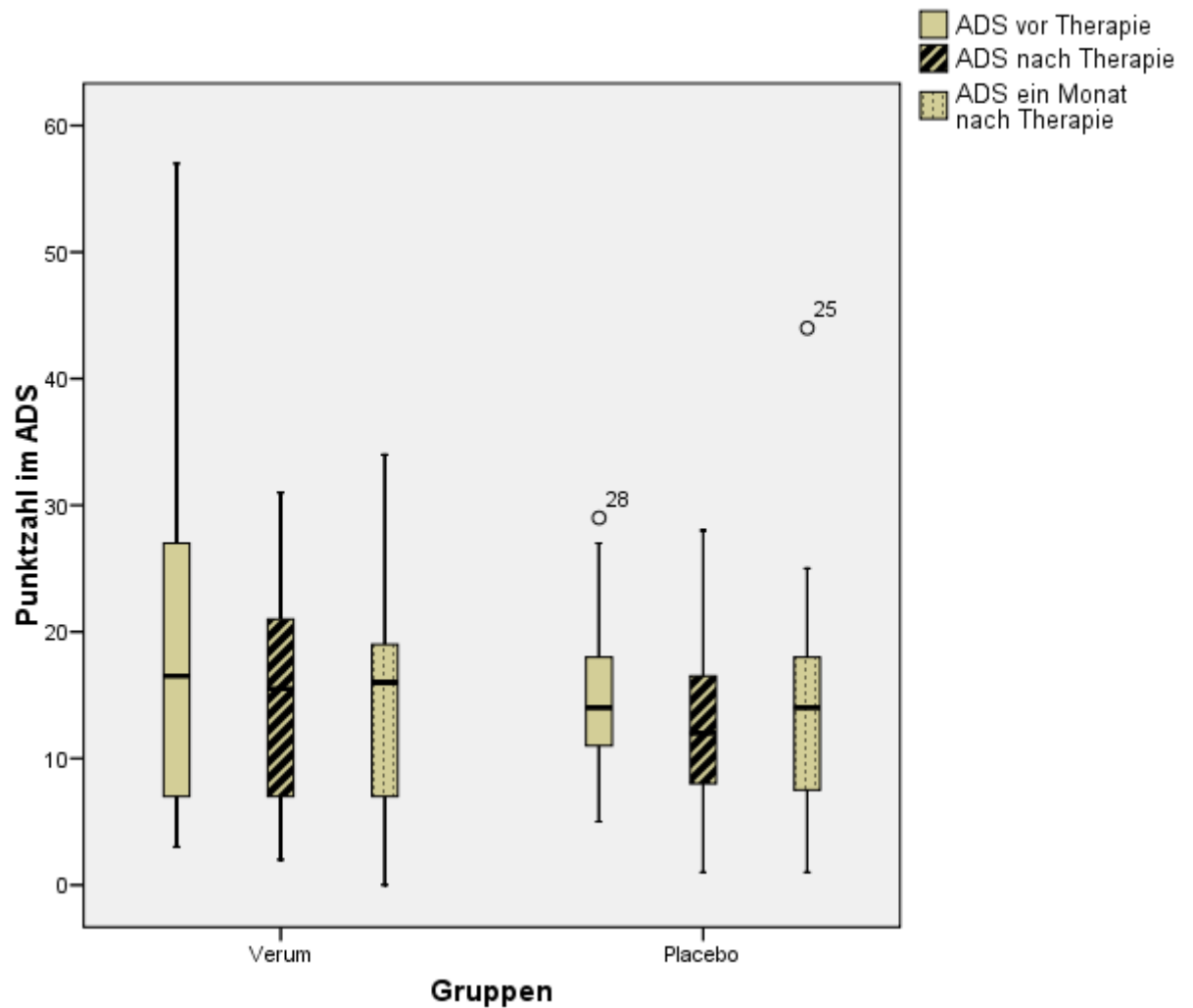


Abbildung 3.10: Verlauf des ADS getrennt nach Verum- und Kontrollgruppe jeweils als Boxplot

Tabelle 3.8: Anzahl und Anteil an Patienten mit dem Verdacht auf Erkrankung an einer depressiven Episode in Verum- und Kontrollgruppe jeweils zu den drei Zeitpunkten T1, T2 und T3

	Verumgruppe	Placebogruppe	p
vor Therapie (T1)	6 = 27 %	2 = 11 %	0,25
nach Therapie (T2)	4 = 18 %	1 = 5 %	0,35
einen Monat nach Therapie (T3)	3 = 14 %	2 = 11 %	1,00

Anmerkung: Irrtumswahrscheinlichkeit p mit Fisher-Yates-Test

statistischen Unterschied ($p = 0,90$). In gleicher Weise zeigte sich bei der Reduktion des Scores im Follow-up zum Zeitpunkt T3 ($3,09 \pm 6,55$ in der Verum- und $1,05 \pm 9,06$ in der Kontrollgruppe) keine statistisch relevante Unterscheidung mit $p = 0,54$ (vergleiche Tabelle 3.4 auf Seite 63).

3.5.3 Analyse der Ansprechraten auf die Therapie

Eine Vergleich des Patientenanteils, der auf der ADS einen Monat nach der Therapie eine Verbesserung um 30 % im Vergleich zum Ausgangswert zeigte (27,3 % in der Verum- und 21,1 % in der Placebogruppe), ergab mit $p = 0,64$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 3.5 auf Seite 64). Ebenfalls divergierten die Responsraten in den beiden Interventionsgruppen unmittelbar nach der Behandlung (45,5 % in der Verum- und 26,3 % in der Placebogruppe) nicht signifikant ($p = 0,21$).

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen der diabetischen Polyneuropathie sind unbefriedigend. So zeigten Attal et al. [117], dass nur bei 30 - 40 % aller Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen unabhängig von der Ätiologie eine 50 %ige Schmerzreduktion durch Pharmakotherapie erreicht wird. Die Behandlung mit TENS wird dabei in der klinischen Praxis meist zur Unterstützung neben einer pharmakologischen Behandlung angeboten [10]. Jedoch bleibt die Evidenz zur Anwendung von TENS bei neuropathischen Schmerzen unklar. In einer aktuellen Metaanalyse zur Anwendung von neurostimulatorischen Verfahren bei neuropathischen Schmerzen stellten Cruccu et al. [118] in diesem Zusammenhang fest, dass TENS mit Evidenzgrad C wahrscheinlich besser als Placebo ist. Dabei hat diese Analyse aber auch ergeben, dass keine Studie eine adäquate Placebokontrolle durchgeführt hat. Daher wurde in der vorliegenden Studie erstmalig die Wirksamkeit von Mikro-Reizstrom bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie untersucht. Diese Therapie verwendet elektrische Ströme im Mikroampere-Bereich im Gegensatz zu TENS mit elektrischen Strömen im Milliampere-Bereich. Dadurch werden keine Hautsensationen oder Muskelkontraktionen verursacht, weshalb der Patient nicht zwischen Placebo oder Verum unterscheiden kann und somit eine adequate Placebokontrolle möglich wird. Insgesamt wurden 19 Patienten mit Placeboreizstrom und 22 Patienten mit Mikroreizstrom in 12 Sitzungen innerhalb eines Monats behandelt.

4 Diskussion

Die in der Fallzahlplanung angenommene Schmerzreduktion um 15 Skalenteile im PDI, welche als schmerztherapeutisch relevant angenommen wird, ist letztlich nur bei 3 Patienten (ein Patient in Verum- und zwei Patienten in der Placebogruppe) eingetreten und konnte damit im Durchschnitt nicht nachgewiesen werden. Außerdem konnte kein statistischer Unterschied bezüglich des Therapieerfolges zwischen den beiden Studiengruppen aufgezeigt werden. Somit kann die Nullhypothese, welche besagt, dass kein Vorteil in der Verumbehandlung gegenüber der Placebobehandlung besteht, in dem vorliegenden Setting angenommen werden.

Erst bei Durchführung der Studie hat sich zudem gezeigt, dass das ausgewählte Patientengut mit einem PDI Score von durchschnittlich 22 (siehe Tabelle 3.1 auf Seite 56) eine zu geringe Einschränkung durch die Nervenschmerzen hat. Damit wird eine Reduktion um 15 Skalenteile erschwert bzw. ist bei Patienten mit Scorewerten unter 15 nicht möglich. In den Einschlusskriterien wurde eine PDI-Mindestscore von mehr als 15 Skalenteilen nicht formuliert, da angenommen wurde, dass Patienten mit Schmerzen von 4 oder mehr auf einer NRS eine ausreichende Symptomschwere der dPNP und damit einen ausreichend hohen Scorewert im PDI erreichen. Rückwirkend zeigte sich eine Diskrepanz zwischen den hohen Ausgangswerten der Schmerzintensitäten (durchschnittliche Schmerzintensität auf NRS vor Studienbeginn $6,1 \pm 2,0$) bei gleichzeitig geringer schmerzbedingter Behinderung im Alltag der Patienten (durchschnittlicher PDI-Score vor Studienbeginn $22,1 \pm 16,5$). Die Gründe für das geringe Ausgangsniveau im PDI könnten sein: (1) parallel zur Studie eingenommene Schmerzmedikation; (2) Möglichkeit der Randomisierung in die Placebogruppe, welche Patienten mit stärksten Schmerzen von einer Studienteilnahme absehen ließ; (3) Selektion von mobilen Patienten, welche drei mal pro Woche zur Therapie erscheinen müssen. Diesbezüglich wird der Konflikt aus einerseits gewünschter starker Krankheitsausprägung als Ausgangspunkt zum Nachweis eines starken Therapieeffektes und andererseits der Forderung nach mobilen Patienten zur Durchführung der Studie deutlich. Eine häusliche Durchführung der MENS-Therapie

4 Diskussion

durch qualifizierte Therapeuten bei immobilen Patienten in zukünftigen Studien könnte hier Abhilfe schaffen. Zudem erhöht sich dadurch auch die Anzahl an potentiellen Studienteilnehmern.

Nun stellt sich die Frage, warum nur eine geringe Reduktion des PDIs um im Mittel 4 Skalenteile in beiden Gruppen erreicht werden konnte. Die Diabetespatienten der Studie weisen mit einem Durchschnittsalter von 66 bzw 68 Jahren in Verum- und Placebogruppe sicherlich Komorbiditäten auf. Diese anderen Erkrankungen müssen auch für einen Teil der alltäglichen Einschränkungen im Funktionsstatus der Patienten verantwortlich sein und konnten durch die Micro-TENS Therapie sicherlich nicht verbessert werden. Die Patienten wurden zwar angewiesen den Fragebogen zum PDI nur bezüglich ihrer neuropathischen Schmerzen zu beantworten, dennoch wird die schmerzbedingte Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens aufgrund einer Polyneuropathie für die Studienteilnehmer nicht immer klar von einer Einschränkung durch andere Schmerzarten abzugrenzen sein. Als Beispiel sei die oft angegebene Einschränkung des Schlafes (in Item 7: „Lebensnotwendige Tätigkeiten“) durch die neuropathischen Schmerzen genannt. Falls diese Schmerzen durch die Reizstromtherapie reduziert wurden, ist es möglich, dass die Patienten trotzdem aufgrund einer zusätzlich bestehenden Prostatahyperplasie mit häufiger Nykturie nicht schlafen können und daher keine Verbesserung von diesem Item des PDIs angeben können. So ist es möglich, dass sich die Schmerzen der Patienten verbessert haben, der PDI-Score dies jedoch nicht abbilden kann. Im Nachhinein betrachtet, war der PDI in der vorliegenden Studie möglicherweise nicht der optimale Zielparamter. Alternativ ist eine Schmerzreduktion auf einer NRS eventuell besser für die Patienten verständlich und erscheint gerade bei multimorbiden Patienten zur Darstellung eines Therapieeffektes weniger störanfällig als der PDI.

Eine weitere Besonderheit in der Charakteristik der Studienpopulation ist, dass zwölf Patienten schon vor der Studienteilnahme an einer Schmerzklinik ambulant ohne Erreichen einer subjektiv ausreichenden Schmerzreduktion behandelt wurden. Demzufolge

sind die Schmerzen möglicherweise als schwerer therapierbar einzustufen als dies in der Normalbevölkerung der Fall ist. Darin kann auch ein Grund für den nicht erbrachten Wirknachweis von Mikroreizstrom in der vorliegenden Studie liegen.

Die zusätzlich erhobenen Scores NPS und ADS konnten ebenfalls bestätigen, dass die Verumbehandlung keine Vorteile gegenüber einer Placeobehandlung brachte. Da die Fallzahlplanung mit dem PDI erfolgte, haben diese Ergebnisse statistisch gesehen jedoch nur Hypothesen bildenden (explorativen) und keinen Hypothesen beweisenden (konfirmatorischen) Charakter.

Lediglich die Schmerzreduktion auf einer NRS unmittelbar nach Therapie war in der Placebogruppe im Mittel um 0,98 Skalenteile höher. Dies ist der einzige Hinweis für eine Unterlegenheit der Verumbehandlung gegenüber der Placebothherapie in der Studie. Sie kann daher im Hinblick auf die geringe Fallzahl auch als zufällig signifikantes Ergebnis angesehen werden, welches bei $\alpha = 0,05$ mit fünfprozentiger Wahrscheinlichkeit auftreten kann. An dieser Stelle sollen die teilweise stärkeren Therapieeffekte in der Placebogruppe diskutiert werden. Diese zeigten sich im Trend z. B. bei der Analyse der Ansprechraten im NPS auf Therapie (siehe Abschnitt 3.3.1.3 auf Seite 63). Eine Ursache könnte hierbei die dreifach höhere Anzahl an depressiven Patienten in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sein. Zu den multifaktoriellen Ursachen einer Depression können auch neuropathische Schmerzen zählen. Die weiteren ätiologischen Faktoren wie z. B. soziale Isolation oder molekulare Ursachen im Zentralnervensystem werden durch die nur lokal wirkende Mikroreizstromtherapie nicht verbessert. Weiterhin ist in der Fachliteratur umstritten, ob depressive Patienten definierte Schmerzreize stärker wahrnehmen als gesunde Patienten [119, 120, 121]. Jedoch erklärt eine aktuelle Studie diese unterschiedlichen Ergebnisse mit dem vermuteten Mechanismus der zentralen Disinhibition bei peripher gleichen Grenzwerten für die Wahrnehmung von mechanischen Schmerzen bei gesunden und depressiven Patienten. Zentrale Disinhibition bedeutet ein stärkeres „wind-up-Phänomen“ an den WDR-Neuronen im Hinterstrang von depressiven Patien-

ten und damit eine verstärkte Wahrnehmung von Schmerzen [122]. Folglich könnte argumentiert werden, dass Schmerzpatienten mit einer depressiven Episode im Allgemeinen schlechter auf eine Schmerztherapie ansprechen [123]. Damit wurde der Einfluß der Störgröße „Depression“ im vorliegenden Studiendesign nicht genügend berücksichtigt. Durch gleichmäßige Aufteilung der Patienten auf die Interventionsgruppen im Sinne einer Stratifikation hätte der Einfluß dieser Störgröße minimiert werden können. Um den stärkeren Therapieeffekte in der Placebogruppe zu diskutieren, soll weiterhin ein aktuelles Modell zur Wirkung der Placeboanalgesie vorgestellt werden. Bingel [14] fasst die bisherigen Erkenntnisse auf diesem Gebiet wie folgt zusammen: Die durch Vorerfahrung ausgelöste Erwartung von Schmerzen triggert v. a. im dorsolateralen, präfrontalen Kortex eine Aktivität, welche über den rostralen, anterioren cingulären Cortex, die Amygdala, das periaquäduktale Grau und rostrale, ventrale Medulla die Weiterleitung von nozizeptiven Afferenzen bereits auf der Ebene des spinalen Hinterhorns reduziert. Die körpereigenen Opioide spielen bei der Placeboanalgesie als Neurotransmitter eine wesentliche Rolle. Diese „körpereigene Schmerzunterdrückung“ bei Placebothherapie könnte nun in der Verumgruppe gestört sein. Beispielsweise demonstrierte Benedetti et al. [124] eine verringerte Placeboanalgesie bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, da die o. g. erwartungsbedingten Mechanismen im ZNS bei dieser Erkrankung beeinträchtigt sind. Damit ist mit hoher Wahrscheinlichkeit neben der depressiven Episode auch eine beginnende Alzheimer-Demenz ein Störfaktor in der vorliegenden Studie und ein Screening auf eine beginnende Demenz durch beispielweise validierte Fragebögen wäre im Vorfeld einer Studie mit älteren Patienten, in der Effekte durch Placeboanalgesie erwartet werden, sinnvoll.

In einem Beitrag von Katz et al. [125] wird nach Gründen gesucht, weshalb oft kein Wirknachweis in Studien zur Therapie von neuropathischen Schmerzen trotz vorheriger erfolgversprechender Pilotstudien erbracht werden konnte. Bei der Analyse von insgesamt 106 Studien stellte sich heraus, dass sich die Studien mit nicht signifikantem Ergebnis

4 Diskussion

von Studien mit signifikantem Ergebnis in der Ansprechrate auf Placebo unterschieden. Die Ansprechrate in der Placebogruppe lag bei Studien mit positivem Ergebnis bei im Mittel 15,8 %igem Patientenanteil, welcher durch die Placebothherapie eine mindestens 50 %ige Schmerzreduktion erfahren hat und in Studien mit negativem Ergebnis bei einem 26,3 %igen Patientenanteil. Im Vergleich mit der vorliegenden Studie zeigt sich eine Ansprechrate von bis zu 52,6 % aller Patienten mit einer 30 %igen Reduktion im NPS-Score und 47,4 % aller Patienten mit einer 30 %igen Reduktion der Schmerzen auf einer NRS in der Placebogruppe. Damit ist der wahrgenommene Placeboeffekt in der durchgeführten Studie in etwa vergleichbar und kann somit auch ein Grund für den nicht erbrachten Wirknachweis der vorliegenden Studie sein.

Eine Ursache für den hohen Placeboeffekt wiederum könnte in der Art der Rekrutierung der Probanden für die Studie liegen. Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer wurde durch Zeitungsannoncen auf die Studie aufmerksam gemacht. Diese Patienten hatten folglich einen hohen Leidensdruck in Verbindung mit einer hohen Erwartungshaltung an die Therapie und waren dann möglicherweise empfänglicher für eine Placebowirkung. Max et al. [126] leiten bei dokumentierter starker Wirkung in der Placebogruppe ab, dass es in der Verumgruppe umso schwerer wird, einen stärkeren Therapieeffekt nachzuweisen. Folglich entsteht bei starkem Placeboeffekt eher ein nicht signifikantes Ergebnis. Damit könnten umgekehrt durch Techniken zur Verringerung des Placeboeffektes in einer Studie möglicherweise mehr signifikante Ergebnisse entstehen. Andererseits wird auch argumentiert, dass gerade bei Studien mit geringer Fallzahl, die große Variabilität im Ausmaß des Placeboeffektes einfach den Zufall widerspiegelt und damit nicht zu verhindern ist [127].

Insgesamt konnte die Wirksamkeit von Mikroreizstromtherapie bei diabetischer Polyneuropathie nicht bestätigt werden. Mit einer größeren Fallzahl und damit größerer statistischer Power könnte möglicherweise ein geringer Unterschied im Therapieerfolg zwischen Placebo- und Verumbehandlung statistisch signifikant gezeigt werden. Dieser Therapie-

effekt wäre aber möglicherweise schmerztherapeutisch als nicht relevant einzuschätzen, da es sich mit 80 %iger Wahrscheinlichkeit (Power der vorliegenden Studie) um eine Reduktion von weniger als 15 Punkten im PDI handelt. Deshalb kann Mikro-TENS zur symptomatischen Therapie bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie nicht empfohlen werden. Wie in Abschnitt 4.2 dargestellt, kann jedoch anhand der Studienergebnisse keine Aussage über die Wirksamkeit einer TENS-Therapie getroffen werden.

In der vorliegenden Studie haben dennoch circa 30 % der insgesamt 40 Patienten von der Intervention profitiert (siehe Tabelle 3.5 auf Seite 64). Da in der Schmerztherapie Ansprechraten auf eine Placebothherapie von 7 bis 49 % möglich sind [128], stellt TENS eine Möglichkeit dar, diesen Effekt zusätzlich mit relativ geringem Aufwand auszuschöpfen. Vorteile in der Therapie mit Reizstrom sind außerdem geringe Kosten, nahezu keine unerwünschten Nebenwirkungen und fast kein Vorliegen von Kontraindikationen. Damit ist diese zusätzliche Therapieoptionen der dPNP neben einer optimale Einstellung des Blutzuckers und einer medikamentösen Schmerztherapie aktuell nicht außer Acht zu lassen und die Wirksamkeit einer Langzeitreizstromtherapie sollte in weiteren kontrollierten klinischen Studien eruiert werden.

4.2 Wirkmodelle der Mikroreizstromtherapie (MENS)

Bei der Mikroreizstromtherapie wirken Stromstärken von 1 bis 60 μA . Im Vergleich dazu wird bei TENS eine Stromstärke von 1 bis 100 mA angewendet. Da MENS nicht spürbar ist, ist davon auszugehen, dass weder $A\beta$ - noch $A\delta$ -Fasern erregt werden. Radhakrishnan und Sluka [129] konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass eine Aktivierung von $A\beta$ -Fasern erst ab für den Patienten spürbaren Stromstärken im Rückenmark gemessen werden kann. Spürbare Stromstärken treten in der Regel erst ab 1 mA auf. Eine Rekrutierung von $A\delta$ -Fasern kann sogar erst ab Stromstärken, welche doppelt so groß sind, wie für das Erzeugen von sichtbaren Muskelkontraktionen nötig, gemessen werden. Damit

4 Diskussion

kann das Prinzip der segmentalen Schmerzhemmung und der Gate-Control-Theory im Unterschied zur TENS-Behandlung nicht zur Erklärung der Wirkung von MENS angewendet werden. Aktuelle Hypothesen zur Wirkungsweise von MENS sollen im folgenden vorgestellt werden.

Allgemein wird vermutet, dass elektrische Felder mit Stromdichten im Bereich unter $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, wie sie auch von Oiki et al. [130] in Wundheilungskulturen bei Migration von Fibroblasten gefunden wurden, einen Stimulus für die Regeneration von geschädigtem Körpergewebe bilden. Daher werden auch exogen applizierte elektrische Ströme seit mehr als 10 Jahren zur Förderung der Osteogenese und der Wundheilung eingesetzt [131, 132]. Vermutete Mechanismen, über welche die Wundheilung bei schwachen elektrischen Strömen gefördert wird, sind: (1) Steigerung der Protein- und ATP-Synthese [133]; (2) Aktivierung des Signalweges der katalytischen Isoform p110- γ der Phosphoinositid-3-Kinasefamilie, welcher letztlich die Zellmigration beeinflusst [134]; (3) induzierte Angiogenese über erhöhte Freisetzung von "vascular endothelial growth factor"[135]. Die gesteigerte Proteinsynthese wurde in einem Experiment in vitro an der Haut von Ratten durch Cheng et al. [133] mit Applikation von $50 \mu\text{A}$ über 4 Stunden festgestellt. Diese Steigerung ließ sich im Bereich von $10 \mu\text{A}$ bis $1000 \mu\text{A}$ beobachten, jedoch trat das Maximum mit 75 % Steigerung bei $50 \mu\text{A}$ auf. Auch die ATP-Produktion wurde um das 3- bis 5-fache bei elektrischen Strömen von 50 bis $100 \mu\text{A}$ erhöht. Bei einer stärkeren Stromintensität konnte dieser Effekt nicht mehr verzeichnet werden. Dies wird in der Fachliteratur auch als "Window-Effekt" bezüglich der Wirkung von elektrischen Strömen auf biologisches Gewebe bezeichnet. Es wird nun vermutet, dass die o. g. molekularen Mechanismen von schwachen elektrischen Strömen auch einen positiven Effekt auf die Regeneration von geschädigten peripheren Nerven ausüben.

Diesbezüglich gibt es eine experimentelle Arbeit von Cameron et al. [136], die eine Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit durch elektrische Stimulation mit 10 Hz und einer Stromstärke von weniger als 10 mA bei Ratten mit Diabetes mellitus zeigen kann-

te. Dabei wurde der Diabetes durch intraperitoneale Injektion von Streptozocin induziert und die Versuchstiere im Anschluss über 12 Wochen mit erhöhten Blutzuckerspiegeln belassen. Dies ist eine übliche Methode zur Erforschung der Pathophysiologie von Diabetes. Durch den künstlich ausgelösten Diabetes mellitus kam es zu der bekannten Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), welche dann durch elektrische Stimulation innerhalb einer Woche wieder normalisiert werden konnte. Die NLG des kontralateralen N. ischiadicus, welcher nicht elektrisch stimuliert worden ist, blieb dabei unverändert verlangsamt. Der Therapieeffekt war jedoch innerhalb von 36 - 60 Stunden nach der letzten elektrischen Stimulation wieder reversibel. Dieser Effekt wird von den Autoren durch eine reversible Steigerung der neuronalen Durchblutung bei Anwendung von elektrischer Stimulation erklärt. Diese These wird zusätzlich unterstützt von der Tatsache, dass auch Anteile des N. ischiadicus eine verbesserte NLG zeigten, welche nicht direkt elektrisch stimuliert worden sind, jedoch durch die gleichen Teile der Vasa nervorum des N. ischiadicus versorgt wurden. Auch Kaada [137] konnte die Erhöhung des endoneuralen Blutflusses nach 30 Minuten TENS (2 - 5 Hz, 20 - 30 mA) bei zwei Patienten mit dPNP demonstrieren.

In einem weiteren Experiment an Ratten von Medonca et al. [138] wurde demonstriert, dass Mikroreizstrom (Gleichstrom mit 1 μ A über implantierte Elektroden) die Nervenregeneration am zuvor künstlich gequetschten N. ischiadicus signifikant steigert. So sind 21 Tage nach der Nervenverletzung zahlreichere und dickere intraneurale Blutgefäße in der Gruppe mit täglicher Reizstromtherapie durch histologischen Untersuchung festgestellt worden, als in der Gruppe ohne Reizstromapplikation. Zudem konnten auch Tests der aktiven Beweglichkeit der Hinterpfoten der Ratten eine signifikant bessere Funktionalität des geschädigten Nerven nach Reizstromapplikation zeigen. Borges et al. [139] hat in diesem Zusammenhang 1989 eine Theorie entwickelt, mit welcher er die molekularen Mechanismen zur Förderung der Nervenregeneration mit Reizstrom geringer Intensität beschreibt. Demnach kommt es bei Verletzungen am peripheren Nerv auch immer

zu einer Verletzung der Axonmembran und in der Folge zu starken Ionenströmen. So fließen positive Natrium- und Calciumionen von außen (distal) in die Zelle hinein und positive Kaliumionen aus der Zelle heraus. Dadurch wird das Axoplasma im Vergleich zum Extrazellularraum positiv geladen. Wird nun ein elektrisches Feld mit positiver Anode distal der Nervenläsion angelegt, kommt es zu einer Reduktion des Einstromes von neurotoxischen Calciumionen in das Axonplasma. Dies macht einen Teil des regenerationsfördernden Effektes von Mikroreizstrom aus. Zusätzlich wird durch das elektrische Feld künstlich ein elektrischer Strom von proximal in das terminale Axon erzeugt. Dieser senkt den elektrischen Gewebswiderstand und fördert den axonalen Transport von proximal für eine schnellere Regeneration des Nerves. Dieser Mechanismus könnte auch einer axonalen Degeneration, wie sie bei der diabetischen Polyneuropathie auftritt, entgegen wirken.

Das o.g. Modell von Borges et al. [139] wird auch in einer aktuellen Arbeit von Rajpurohit et al. [140] als Erklärung des Studienergebnisses herangezogen. In dieser Studie war der Vergleich des schmerztherapeutischen Effektes von TENS versus MENS bei 60 Patienten mit Schmerzen im M. masseter aufgrund von Bruxismus Gegenstand der Untersuchung. Es wurde gezeigt, dass MENS in diesem Setting einen etwas stärker analgesierenden Effekt als TENS besitzt, jedoch fand keine Placebokontrolle vergleichbar mit der vorliegenden Studie statt.

Neben den vermuteten positiven Effekten von MENS für die Regeneration des peripheren Nerves, scheint TENS nach neuesten Studien auch einen negative Effekte zu besitzen. In einer Arbeit von Gigo-Benato et al. [141] wurde eine geringere Regenerationsrate des N. ischadicus nach künstlicher Durchtrennung und 14-tägiger TENS Stimulation (20 Hz, Stromstärkenintensität bis Muskelkontraktionen sichtbar) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Anwendung von TENS festgestellt. Dieser Zusammenhang konnte durch funktionelle Tests der Hinterpfoten der Ratten und durch histologische Untersuchungen des Nerves gezeigt werden. Weiterhin wurde festgestellt, dass die Chronaxiewerte in

der TENS-Gruppe signifikant höher waren, als in der Kontrollgruppe. Damit deutet das Ergebnis auf eine TENS-induzierte reduzierte muskuläre Erregbarkeit hin. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da TENS bisher als nahezu nebenwirkungsfrei angesehen wurde. Im Hinblick auf die genannte Studie lassen sich nun neue Kontraindikationen für bestimmte Formen der TENS-Behandlung ableiten. Somit sind weitere Studien zu den Parametern von elektrischen Strömen, welche den stärksten regenerativen Effekt auf das periphere Nervensystem haben, nötig, da die bisherigen Ergebnisse diesbezüglich nicht eindeutig sind [142].

Zusammenfassend werden sowohl direkte neuroprotektive Effekte auf das Axon des peripheren Nerven durch den elektrischen Strom, als auch indirekte Effekte durch eine Verbesserung der Perfusion des Nerven diskutiert. Dadurch kann einer Schädigung des Nerven entgegen gewirkt werden und die neuropathischen Schmerzen sollten sich verringern. Derzeit gibt es jedoch keine hinreichend bestätigte Theorie zur analgesierenden Wirkung von Mikroreizstrom, weswegen es auf diesem Gebiet weiterer Forschung bedarf.

4.3 Das Ergebnis im Vergleich mit ähnlichen Studien

Eine Recherche in PubMed und dem “Cochrane central register of controlled trials” mit allen möglichen Kombinationen der Stichworte “electrical stimulation”, “transcutaneous electrostimulation” oder “electrotherapy” auf der einen Seite und “diabetic neuropathic pain”, “diabetic peripheral neuropathy”, “diabetic polyneuropathy” oder “diabetic neuropathic symptoms” auf der anderen Seite hat fünf kontrollierte klinische Studien aus dem Zeitraum von 1980 bis April 2011 identifizieren können. [143, 144, 145, 146, 147] Es konnten keine Studien zur Wirksamkeit von TENS bei diabetischer Polyneuropathie über eine analoge Recherche identifiziert werden.

Alle Studien haben einen signifikanten Vorteil in der Verumbehandlung gegenüber der Placebobehandlung feststellen können. In Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2 sind methodi-

Tabelle 4.1: Klinische Studien zur Wirksamkeit von TENS bei schmerzhafter, diabetischer Polyneuropathie (erster Teil)

	Kumar et Marshall 1997	Kumar et al. 1998	Hamza et al. 2000
Teilnehmer in Verum- / Placebogruppe	18/13	14/9	25/25
Parameter von TENS	Impulslänge 4 ms, ≤ 35 mA, 25-35 V, ≥ 2 Hz	Impulslänge 4 ms, ≤ 35 mA, 25 - 35 V, 2 - 70 Hz	perkutane Stimulation mit Nadeln, ≤ 25 mA, Impulslänge 0,5 mS, 15 - 30 Hz
Häufigkeit der Applikation	30 min/d für 4 Wochen	30 min/d für 12 Wochen, alle Patienten erhielten 50 mg Amytriptylin parallel	30 min dreimal pro Woche für 3 Wochen, Crossover-Design, nach einer Woche "washout" Wechsel der Gruppen
Applikation durch	Patient selbst in eigener Wohnung	Patient selbst in eigener Wohnung	Untersucher im Krankenhaus
Lokalisation der Elektroden	2 auf Oberschenkel (M. vastus medialis und lateralis); 2 auf Unterschenkel (Fibulamitte und M. gastrocnemius)	wie Kumar et Marshall [143]	5 Nadeln pro Bein (Grosszeh, Malleolus lateralis, Tuberositas tibiae, Kondylus medialis tibiae, Malleolus medialis)
Polarisation	wird nicht beschrieben	wird nicht beschrieben	alle Nadeln des rechten Beines mit Kathode und des linken Beines mit Anode verbunden
Placebo- realisierung	TENS-Gerät ohne Stromabgabe	TENS-Gerät ohne Stromabgabe	Nadelapplikation ohne Strom
Zielgröße	Schmerz auf Skala von 1 bis 5	Schmerz auf Skala von 1 bis 5	Schmerz auf VAS
Reduktion der Zielgröße	-1,73 \pm 0,22 (V) vs. -0,54 \pm 0,21 (P)	-1,8 \pm 0,3 (V) vs. -0,9 \pm 0,3 (P)	-3,7 \pm 1,0 (V) vs. -0,1 \pm 1,1 (P)

Tabelle 4.2: Klinische Studien zur Wirksamkeit von TENS bei schmerzhafter, diabetischer Polyneuropathie (zweiter Teil)

	Forst et al. 2004	Reichstein et al. 2005
Teilnehmer in Verum- / Placebogruppe	13/11	21/20
Parameter von TENS	4 Hz, 5-70 mA	20 bis 30 mA, Impluslänge 4 ms, \leq 180 Hz
Häufigkeit der Applikation	30 min/d für 12 Wochen	30 min/d für 3 Tage
Applikation durch	Patient in eigener Wohnung	Untersucher im Krankenhaus
Lokalisation der Elektroden	über dem N. peroneus com.	2 Elektroden pro Bein (über Fibulaköpfchen und Malleolus lateralis)
Polarisation	keine Angabe	jeweils eine Elektrode pro Bein mit Kathode und eine Elektrode mit Anode Verbunden
Placeborealisation	keine Angabe	keine Placebokontrolle, Applikation von mittelfrequenter Muskelstimulation (HF) mit \leq 350 mA, \leq 70 Volt, 20 Hz
Zielgröße	Schmerz auf VAS	Neuropathy Total Symptom Score
Reduktion der Zielgröße	-3,2 \pm 3,6 (V) vs. -1,1 \pm 5,3 (P)	-2,4 \pm 3,6 (HF) vs. -1,2 \pm 3,8 (TENS)

sche Merkmale und jeweils eine ausgewählte Zielgröße dargestellt. Die Unterschiede in der Applikation, Lokalisation der Elektroden, Parameter des abgegebenen elektrischen Stromes und Zielgrößen sind von Studie zu Studie teilweise erheblich und dadurch sind diese schwer vergleichbar.

Reichstein et al. [147] haben keine Placebokontrolle durchgeführt. Diese ist jedoch nötig um den Anteil des „wahrgenommenen Placeboeffektes“ vom Gesamtergebnis zu eliminieren und damit den Anteil des spezifischen Verumeffektes am Gesamtergebnis zu kalkulieren. Der wahrgenommene Placeboeffekt entsteht einerseits durch den echten Placeboeffekt und andererseits durch unspezifische positive Effekte, in der Literatur oft vereinfacht als Placeboeffekte zusammengefasst. Die unspezifischen Effekte umfassen die sponane Remissionen der Erkrankung, die Regression zur Mitte, den Hawthorne-Effekt, den “Healthy-adherer“-Effekt und die Provokation sozial erwünschter Aussagen [148]. Daher ist die Placebokontrolle ein methodischer Standard in der evidenzbasierten Medizin.

Bei den vier Studien mit Placebokontrolle sind jedoch Defizite in der Verblindung der Zugehörigkeit zu Placebo- oder Verumgruppe zu kritisieren. So wurde jeweils für den Patienten spürbarer Reizstrom von mehr als 1 mA als Verum appliziert. In der Placebogruppe dagegen wurden die Elektroden angebracht, jedoch ist kein elektrischer Strom geflossen. Daher müssen die Patienten die Zugehörigkeit zu Placebo- oder Verumgruppe im Regelfall selbständig festgestellt haben können. Diese mangelhafte Verblindung wird in den genannten Studien auch noch verstärkt, da Patienten mit vorheriger Erfahrung im Umgang mit TENS nicht von den Studien ausgeschlossen wurden. Bei Hamza et al. [145] wurde ein Crossover-Design angewendet, was bei ohnehin schwierig zu realisierender Verblindung nach Deyo et al. [149] vermieden werden sollte. Des Weiteren fand die TENS-Anwendung bei Kumar et Marshall [143], Kumar et al. [144] und Forst et al. [146] durch den Patienten selbst in der eigenen Wohnung statt. Aufgrund der dadurch fehlenden Kontrolle ist eine korrekte und regelmässige Anwendung des TENS-Gerätes

über den gesamten Studienzeitraum von bis zu 12 Wochen [144, 146] nicht vollständig gewährleistet.

Zwei Studien [143, 144] benutzen als Zielgrösse einen in der Schmerzforschung unüblichen Schmerzscores ähnlich einer visuellen Analogskala jedoch nur von 0 bis 5. Die Angabe des Schmerzes auf einer VAS von 0 bis 5 ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. So fehlen Daten zur Validierung dieses Scores und auch darüber, welche Reduktion auf dieser Skala einen klinisch bedeutsamen Effekt in der Schmerztherapie darstellt. In diesen Studien wurden jeweils zwei Elektroden auf dem Oberschenkel (M. vastus medialis und lateralis) und 2 auf dem Unterschenkel (Fibulamitte und M. gastrocnemius) platziert. Ein Merkmal der diabetischen Polyneuropathie ist der distale Beginn an den Zehen. Die Schmerzen treten somit meist als erstes an den Zehen auf und breiten sich dann im Verlauf der Erkrankung nach proximal aus. Nach Cruccu et al. [118] umfasst der anerkannte Mechanismus, über den TENS bei geringer Stromstärke und hohen Frequenzen wirkt, die homotopie Inhibition (siehe Abschnitt 1.4.2.2 auf Seite 35). Daher sollte die Applikation des elektrischen Stromes auch direkt über dem Schmerzareal erfolgen, was in den beiden Studien von Kumar 1997 und 1998 [143, 144] nicht geschah.

Zusätzlich hat Armstrong et al. [150] in einer anderen Pilotstudie zur Wirksamkeit von TENS bei dPNP an 10 Probanden eine signifikante Schmerzreduktion bewirkt. Dabei wurde über silberbeschichtete Nylonstrümpfe ein elektrischer Strom von 50 mA mit alle zehn Minuten wechselnder Frequenz von 100 Hz auf 10 Hz für täglich 8 Stunden während des Schlafes über insgesamt einen Monat appliziert. Die Schmerzintensität auf einer VAS und die Reizschwelle für die Empfindung von Vibrationen an den Zehen wurde jeweils vor Therapie, direkt nach Therapie und einen Monat nach Therapie erfasst. Im Unterschied zur Schmerzreduktion gemessen mit einer VAS, hat sich die Reizschwelle für Vibrationsempfindungen durch die Therapie nicht geändert. Ansätze zur Kritik bieten hier vor allem die fehlende Kontrollgruppe, sowie die geringe Probandenzahl. Eine ursprünglich von den Autoren geplante Folgestudie konnte durch eine PubMed-Recherche

nicht identifiziert werden und scheint bisher nicht durchgeführt worden sein.

Eine aktuelle Studie von Humpert et al. [151] untersuchte die Wirksamkeit von externer elektrischer Muskelstimulation (EMS) bei schmerzhafter dPNP. In dieser prospektiven Studie wurden 92 Patienten unkontrolliert insgesamt in acht Sitzungen über 4 Wochen mit EMS behandelt. Dabei wurden eine Grundfrequenz von 20Hz mit zusätzlichen mittelfrequenten Erregungen und variable Stromstärken bis zum Erreichen einer tiefen, angenehmen Muskelkontraktion angewendet. Insgesamt 73 % der Patienten berichteten von einer subjektiven Verbesserung der neuropathischen Symptome unmittelbar nach der letzten EMS-Sitzung. Der Schmerz und die Taubheit auf einer NRS wurde im Mittel um 31 % (von $5,1 \pm 3,0$ auf $3,7 \pm 2,7$ Skalenteile einer NRS) bzw. 26 % (von $5,4 \pm 3,1$ auf $3,1 \pm 2,8$ Skalenteile einer NRS) reduziert. Der Anteil des Placeboeffektes kann in dieser Studie bei fehlender Kontrollgruppe nicht abgeschätzt und von der interventionell erreichten Symptomverbesserung subtrahiert werden. In der Schmerztherapie sind jedoch Placeboeffekte in ähnlichen Größenordnungen möglich [128]. Ein Nachfolgeuntersuchung zur Abschätzung der Dauer des Therapieeffektes nach Beendigung der Behandlung fand nicht statt.

In einer Arbeit von Oosterhof et al. [152] zur Beurteilung der Wirksamkeit von TENS bei chronischen Schmerzen, werden neuropathische Schmerzen als negativer Prädiktor für eine erfolgreiche Therapie gewertet. Es wurden hierbei 41 Patienten mit neuropathischen Schmerzen von insgesamt 81 Patienten in der Verumgruppe behandelt. Jedoch gab es in der Studie nur einen Patienten mit der Diagnose einer diabetischen Neuropathie. Bei den restlichen 40 Patienten traten neuropathische Schmerzen aufgrund von Wurzelkompression bzw. Verletzungen der Wirbelsäule oder Kompression von peripheren Nerven auf. Da sich der zugrundeliegende Pathomechanismus der neuropathischen Schmerzen bei dPNP davon stark unterscheidet, können diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Behandlung der diabetischen Neuropathie übertragen werden.

Aufgrund dieser Kritikpunkte sind weitere, vergleichbare, kontrollierte klinische Studien

nötig, in denen eine echte Verblindung in der Placebogruppe realisiert werden kann. Dies stellten aktuell auch Pieber et al. [153] in ihrem Review zur Elektrotherapie bei schmerzhafter dPNP fest.

4.4 Methodenkritik und Limitation der Studie

In der vorliegenden Studie ist das Patientenkollektiv von 41 Probanden als limitierender Faktor für die Aussagekraft der Studie zu nennen. Zudem wurden keine objektivierbaren Parameter, wie die Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit oder des Vibrationsempfindens durch die Therapieverfahren ermittelt. Nach der Studie wurde keine Bestimmung vom HbA1c durchgeführt, um eine stabile Blutzuckereinstellung der Patienten während des Studienzeitraumes zu überprüfen. Dadurch könnte im Einzelfall eine plötzliche Verschlechterung der Blutzuckereinstellung während des zweimonatigen Studienzeitraumes ein Nichtansprechen bzw. unzureichendes Ansprechen auf die Therapie bewirkt haben.

Des Weiteren wurde die Studie nur einfach verblindet durchgeführt. So wussten die Patienten einerseits nicht, zu welcher Interventionsgruppe sie gehören. Andererseits hatte der Behandelnde Kenntnis von der Aufteilung der Patienten auf beide Studiengruppen und nahm auch am Ende der Studie die Auswertung der Fragebögen vor. Dadurch kann es zu einem sog. „Beurteilungsbias“ [154], in diesem Fall am ehesten zu einer Aufwertung der Ergebnisse der Verumgruppe kommen, auch wenn der Behandelnde allzeit bestrebt war, eine neutrale Einstellung zu den Therapieformen zu bewahren. Des Weiteren wurde keine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt. Die drei Patienten, welche binnen der ersten drei Behandlungstage die Teilnahme an der Studie abbrachen, hätten bei dieser Form der Analyse als Therapieversager gewertet werden müssen. Im Hinblick auf das nicht signifikante Studienergebnis spielen die nicht durchgeführte doppelte Verblindung sowie die Intention-to-treat-Analyse jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Ähnlich verhält es sich mit der in der Studie nicht durchgeführten Bonferroni-Adjustierung zur

Anpassung des α -Niveaus bei Verifizierung einer Hypothese mit mehreren statistischen Tests. Im vorliegenden Fall betrifft dies die Hypothese, dass die Verum- der Placebotherapie überlegen ist, welche mit verschiedenen statistischen Test geprüft wurde. Durch die Bonferroni-Adjustierung würde nun das α -Niveau kleiner werden und p müsste somit noch geringere Werte annehmen, damit ein signifikantes Ergebnis entsteht. Da sich in der Studie kein signifikantes Ergebnis bei $\alpha < 0,05$ gezeigt hat, wird dies auch nach der o.g. α -Adjustierung der Fall sein. Damit führt eine Bonferroni-Adjustierung in der vorliegenden Studie zu keinem anderen Ergebnis.

Das Ergebnis der Studie bezieht sich auf die Verwendung von Mikro-TENS mit einer Stromstärke von $40 \mu\text{A}$ und einer Frequenz von 2 Hz (Burst-Modus) bei schmerzhafter, diabetischer Polyneuropathie im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ I und II. Insbesondere Rückschlüsse auf die Verwendung von TENS bei diesem Krankheitsbild können aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen nicht gezogen werden.

4.5 Zusammenfassung

Diabetes mellitus und seine Folgeerkrankungen haben aufgrund der hohen Prävalenz in der Bevölkerung eine starke medizinische Relevanz. Dabei stellen die durch eine diabetische Neuropathie ausgelösten Schmerzen eine Herausforderung in der Schmerztherapie dar. Die Behandlung dieser Schmerzen mit TENS ist eine oft angewendete Therapieoption, welche jedoch in ihrer Wirksamkeit nicht ausreichend evidenzbasiert gesichert ist, da es methodenbedingt bei klinischen Studien zur Wirksamkeit der TENS-Therapie oft Zweifel an einer ausreichenden Verblindung gibt. Die vorliegende Studie untersuchte deshalb Mikro-TENS als Therapiealternative zur TENS-Behandlung im Rahmen einer einfach verblindeten, placebokontrollierten, klinischen Studie mit 41 Patienten. Die Placebokontrolle ist bei der Anwendung von Mikroreizstrom möglich, weil dieser unterhalb der Wahrnehmungsschwelle für sensible Nervenfasern liegt. Damit können die Patienten

4 Diskussion

nicht zwischen MENS-Therapie und Placebo-Therapie unterscheiden.

Die Diabetespatienten wurden über 4 Wochen in insgesamt 12 Sitzungen à 30 Minuten mit Mikro-TENS am distalen Fuß beidseits behandelt. Als Messgrößen dienten der PDI, der NPS, der ADS und die durchschnittliche Schmerzintensität auf einer numerischen Ratingskala von 0 bis 10. Diese Variablen wurden jeweils zu Beginn der Studie, direkt am letzten Behandlungstag und einen Monat nach der letzten Behandlung erhoben.

Der PDI Score zeigte nach vierwöchiger Therapie eine durchschnittliche absolute Reduktion von $4,27 \pm 4,17$ in der Verum- und $3,79 \pm 7,71$ in der Placebogruppe. Eine mindestens 30 %ige Verbesserung des NPS- und PDI-Scores wurde als Ansprechen auf die Therapie gewertet. Insgesamt konnte bei circa 30 % der 40 Studienteilnehmer eine Therapieresponse festgestellt werden. Laut NPS sprachen nach vier Wochen Reizstromtherapie 6 von 22 Patienten in der Verumgruppe und 10 von 19 Patienten in der Placebogruppe auf die Therapie an. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren statistisch nicht signifikant.

Letztlich konnte die Wirksamkeit von Mikroreizstromtherapie bei diabetischer Polyneuropathie nicht bestätigt werden. Mit einer größeren Fallzahl und damit größerer statistischer Power könnte möglicherweise ein geringer Unterschied im Therapieerfolg zwischen Placebo- und Verumbehandlung statistisch signifikant werden. Dieser Therapieeffekt wäre aber möglicherweise schmerztherapeutisch als nicht relevant einzuschätzen, da es sich mit 80 %iger Wahrscheinlichkeit (Power der vorliegenden Studie) um eine Reduktion von weniger als 15 Punkten im PDI handelt. Daher kann die Mikroreizstromtherapie zur symptomatischen Therapie bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie (dPNP) nicht empfohlen werden. Auf die Wirksamkeit von TENS mit höheren Stromstärken zur Behandlung der dPNP kann anhand der vorliegenden Studie kein Rückschluß gezogen werden.

Es profitieren dennoch circa 30 % der insgesamt 40 Studienteilnehmer von der Interven-

tion. Da in der Schmerztherapie Ansprechraten auf eine Placebothherapie von 7 bis 49 % möglich sind, stellt TENS eine Möglichkeit dar, diesen Effekt zusätzlich mit relativ geringem Aufwand auszuschöpfen. Vorteile in der Therapie mit Reizstrom sind außerdem geringe Kosten, nahezu keine unerwünschten Nebenwirkungen und fast kein Vorliegen von Kontraindikationen. Damit ist diese zusätzliche Therapieoptionen der dPNP neben einer optimale Einstellung des Blutzuckers und einer medikamentösen Schmerztherapie nicht außer Acht zu lassen und die Wirksamkeit komplexer Therapieprogramme mit Langzeitreizstromtherapie sollte in weiteren kontrollierten klinischen Studien eruiert werden.

Literaturverzeichnis

- [1] S. Wild; G. Roglic; A. Green et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27:1047–1053, 2004.
- [2] H. Hauner; I. Köster; L. v. Ferber. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen. *Deut Med Wochenschr*, 128:2632–2637, 2003.
- [3] W. Rathmann; B. Haastert; A. Icks et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*, 46:182–189, 2003.
- [4] M. J. Young; A. J. Boulton; A. F. MacLeod et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36:150–154, 1993.
- [5] J. Partanen; L. Niskanen; J. Lehtinen et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 333:89–94, 1995.
- [6] C. Daousi; I. A. MacFarlane; A. Woodward et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*, 21:976–982, 2004.
- [7] N. Owayolu; E. Akarsu; E. Madenci. Clinical characteristics of patients with diabetic polyneuropathy: the role of clinical and electromyographic evaluation and the

- effect of the various types on the quality of life. *Int J Clin Pract*, 62:1019–1025, 2008.
- [8] C. S. Zin; L. M. Nissen; M. T. Smith et al. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs*, 22:417–442, 2008.
- [9] R. Melzack; P. D. Wall. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150:971–979, 1965.
- [10] H. T. Davies; I. K. Crombie; W. A. Macrae. Why use a pain clinic? Management of neurogenic pain before and after referral. *J R Soc Med*, 87:382–385, 1994.
- [11] K. E. Nnoaham; J. Kumbang. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Db Syst Rev (Online)*, (Issue 3):Art. No.: CD003222, 2008.
- [12] T. D. Wager; D. J. Scott; J. Zubieta. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104:11056–11061, 2007.
- [13] J. Zubieta; J. A. Bueller; L. R. Jackson et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci*, 25:7754–7762, 2005.
- [14] U. Bingel. Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation am Beispiel der Placeboanalgesie. *Schmerz*, 24:122–129, 2010.
- [15] A. J. M. Boulton; R. A. Malik; J. C. Arezzo et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, 27:1458–1486, 2004.
- [16] P. J. Dyck; K. A. Kratz; J. L. Karnes et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 43:817–824, 1993.
- [17] B. Neundörfer. *Erkrankungen peripherer Nerven*, Kapitel in: H.-C. Diener; N.

- Putzki; P. Berlit et al.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Seiten 486–497. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4th edition, 2008.
- [18] J. D. England; G. S. Gronseth; G. Franklin et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research. *Neurology*, 64:199–207, 2005.
- [19] M. Sinnreich; B. V. Taylor; P. Dyck et al. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*, 11:63–79, 2005.
- [20] E. P. Bosch; B. E. Smith. *Disorders of Peripheral Nerves*, Kapitel in: W. G. Bradley; R. B. Daroff; G. M. Fenichel et al: Neurology in Clinical Practice, Seiten 2359–2363. Butterworth-Heinemann, Philadelphia, Maryland Heights, 5th edition, 2007.
- [21] S. Yagihashi. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev*, 11:193–225, 1995.
- [22] M. Polydefkis; J. W. Griffin; J. McArthur. New insights into diabetic polyneuropathy. *JAMA*, 290:1371–1376, 2003.
- [23] E. Vlckova-Moravcova; J. Bednarik; J. Belobradkova et al. Small-fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med*, 25:692–699, 2008.
- [24] R. Baron; T. R. Tölle; U. Gockel et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*, 146:34–40, 2009.
- [25] S. Tesfaye; R. Malik; N. Harris et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia*, 39:329–335, 1996.
- [26] C. H. Gibbons; R. Freeman. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*, 67:534–541, 2010.
- [27] A. W. Chan; I. A. MacFarlane; D. Bowsher. Short term fluctuations in blood

- glucose concentrations do not alter pain perception in diabetic-patients with and without painful peripheral neuropathy. *Diabetes Res*, 14:15–19, 1990.
- [28] H.-G. Schaible; R. F. Schmidt. *Nozizeption und Schmerz*, Kapitel in: R. F. Schmidt; G. Thews; F. Lang: Physiologie des Menschen, Seite 323. Springer, Berlin, 28th edition, 2000.
- [29] M. Zimmermann. *Pathogenetische Mechanismen des Schmerzes*, Kapitel in: G. Sehhati-Chafai; M. Adt: Schmerzdiagnostik und Therapie Band 2, Seiten 5–11. Verlag Dr. Dieter Winkler, Bochum, 1st edition, 1986.
- [30] D. L. Felten; A. N. Shetty. *Netter's Atlas Of Neuroscience*, Seite 65. Saunders/Elsevier, Philadelphia PA, 2nd edition, 2009.
- [31] R. Sittl. Grundlagen der Schmerzphysiologie. *Intensiv*, 18:172–176, 2010.
- [32] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329:977–986, 1993.
- [33] D. A. Rees; J. C. Alcolado. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med*, 22:359–370, 2005.
- [34] D. A. Greene; S. Chakrabarti; S. Lattimer et al. Role of sorbitol accumulation and myo-inositol depletion in paranodal swelling of large myelinated nerve fibers in the insulin-deficient spontaneously diabetic bio-breeding rat. Reversal by insulin replacement, an aldose reductase inhibitor, and myo-inositol. *J Clin Invest*, 79:1479–1485, 1987.
- [35] D. A. Greene; A. A. Sima; M. J. Stevens et al. Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metab Rev*, 9:189–217, 1993.

- [36] J. R. Williamson; K. Chang; M. Frangos et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*, 42:801–813, 1993.
- [37] M. Sonobe; H. Yasuda; T. Hisanaga et al. Amelioration of nerve Na(+)-K(+)-ATPase activity independently of myo-inositol level by PGE1 analogue OP-1206.alpha-CD in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 40:726–730, 1991.
- [38] M. J. Stevens; S. A. Lattimer; E. L. Feldman et al. Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na,K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat. *Metab Clin Exp*, 45:865–872, 1996.
- [39] R. E. Schmidt; D. A. Dorsey; L. N. Beaudet et al. Effect of sorbitol dehydrogenase inhibition on experimental diabetic autonomic neuropathy. *J Neuropath Exp Neur*, 57:1175–1189, 1998.
- [40] E. L. Feldman; J. W. Russell; K. A. Sullivan et al. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*, 12:553–563, 1999.
- [41] T. Brismar; A. A. Sima. Changes in nodal function in nerve fibres of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat: potential clamp analysis. *Acta Physiol Scand*, 113:499–506, 1981.
- [42] H. Vlassara. Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. *J Lab Clin Med*, 124:19–30, 1994.
- [43] H. Vlassara; M. Brownlee; A. Cerami. Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes*, 32:670–674, 1983.
- [44] H. Vlassara; M. Brownlee; A. Cerami. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes*, 34:553–557, 1985.
- [45] A. M. Schmidt; M. Vianna; M. Gerlach et al. Isolation and characterization of two

- binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem*, 267:14987–14997, 1992.
- [46] S. D. Yan; A. M. Schmidt; G. M. Anderson et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*, 269:9889–9897, 1994.
- [47] C. Toth; L. L. Rong; C. Yang et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 57:1002–1017, 2008.
- [48] H. J. Federoff; D. Lawrence; M. Brownlee. Nonenzymatic glycosylation of laminin and the laminin peptide CIKVAVS inhibits neurite outgrowth. *Diabetes*, 42:509–513, 1993.
- [49] R. Natarajan; J. L. Nadler. Lipoxygenases and lipid signaling in vascular cells in diabetes. *Front Biosci*, 8:s783–95, 2003.
- [50] I. G. Obrosova; R. Stavniichuk; V. R. Drel et al. Different roles of 12/15-lipoxygenase in diabetic large and small fiber peripheral and autonomic neuropathies. *Am J Pathol*, 177:1436–1447, 2010.
- [51] I. G. Obrosova. Diabetes and the peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta*, 1792:931–940, 2009.
- [52] P. S. Dam; B. S. Asbeck; D. W. Erkelens et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev*, 11:181–192, 1995.
- [53] T. Purves; A. Middlemas; S. Agthong et al. A role for mitogen-activated protein kinases in the etiology of diabetic neuropathy. *Faseb J*, 15:2508–2514, 2001.
- [54] H. C. Ha; L. D. Hester; S. H. Snyder. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 dependence of stress-induced transcription factors and associated gene expression in glia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99:3270–3275, 2002.

- [55] A. G. Minchenko; M. J. Stevens; L. White et al. Diabetes-induced overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the rat renal cortex is mediated via poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Faseb J*, 17:1514–1516, 2003.
- [56] P. Quehenberger; A. Bierhaus; P. Fasching et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes*, 49:1561–1570, 2000.
- [57] D. F. Horrobin. The use of gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Agents Actions Suppl*, 37:120–144, 1992.
- [58] R. Hellweg; H. D. Hartung. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res*, 26:258–267, 1990.
- [59] B. G. Gold; W. C. Mobley; S. F. Matheson. Regulation of axonal caliber, neurofilament content, and nuclear localization in mature sensory neurons by nerve growth factor. *J Neurosci*, 11:943–955, 1991.
- [60] D. N. Ishii. Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Brain Res Brain Re. Rev*, 20:47–67, 1995.
- [61] International Association for the Study of Pain; Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*, 3:S1–226, 1986.
- [62] G. Magni. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain*, 31:1–21, 1987.
- [63] M. Brekke; P. Hjortdahl; T. K. Kvien. Severity of musculoskeletal pain: relations to socioeconomic inequality. *Soc Sci Med*, 54:221–228, 2002.

- [64] H. Kehlet; T. S. Jensen; C. J. Woolf. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367:1618–1625, 2006.
- [65] S. C. Azad; W. Zieglängsberger. Was wissen wir über die Chronifizierung von Schmerz. *Schmerz*, 17:441–444, 2003.
- [66] R. Freynhagen; R. Baron; T. Tölle et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin*, 22:529–537, 2006.
- [67] A. K. Asbury; H. L. Fields. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology*, 34:1587–1590, 1984.
- [68] M. Tomiyama; K. Furusawa; M. Kamijo et al. Upregulation of mRNAs coding for AMPA and NMDA receptor subunits and metabotropic glutamate receptors in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of diabetes mellitus. *Brain Res Mol Brain Res*, 136:275–281, 2005.
- [69] A. May. Chronischer Schmerz verändert die Struktur des Gehirns. *Schmerz*, 23:569–575, 2009.
- [70] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352:837–853, 1998.
- [71] J. S. Skyler; R. Bergenstal; R. O. Bonow et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. *Diabetes Care*, 32:187–192, 2009.
- [72] N. B. Finnerup; M. Otto; H. J. McQuay et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*, 118:289–305, 2005.

- [73] D. Ziegler; A. Bierhaus. Therapie der diabetischen Neuropathie. *Deut Med Wochenschr*, 132:1043–1047, 2007.
- [74] D. Ziegler; H. Nowak; P. Kempler et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*, 21:114–121, 2004.
- [75] M. Wong; J. W. Y. Chung; T. K. S. Wong. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ*, 335:87, 2007.
- [76] V. Bril; J. England; G. M. Franklin et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Pm R*, 3:345–352, 2011.
- [77] M. Haslbeck; D. Luft; B. Neundörfer et al. *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2*. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), Bochum, 2nd edition, 2004.
- [78] Y. Maeda; T. L. Lisi; C. G. T. Vance et al. Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res*, 1136:43–50, 2007.
- [79] G. G. Zhang; C. Yu; W. Lee et al. Involvement of peripheral opioid mechanisms in electroacupuncture analgesia. *Explore*, 1:365–371, 2005.
- [80] K. A. Sluka; T. L. Lisi; K. N. Westlund. Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. *Arch Phys Med Rehabil*, 87:1137–1140, 2006.
- [81] P. Chandran; K. A. Sluka. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain*, 102:195–201, 2003.
- [82] J. M. DeSantana; V. J. Santana-Filho; K. A. Sluka. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats. *Arch Phys Med Rehabil*, 89:754–760, 2008.

- [83] L. S. Claydon; L. S. Chesterton; P. Barlas et al. Effects of simultaneous dual-site TENS stimulation on experimental pain. *Eur J Pain*, 12:696–704, 2008.
- [84] M. Buonocore; N. Camuzzini. Increase of the heat pain threshold during and after high-frequency transcutaneous peripheral nerve stimulation in a group of normal subjects. *Eura Medicophys*, 43:155–160, 2007.
- [85] J. M. DeSantana; D. M. Walsh; C. Vance et al. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep*, 10:492–499, 2008.
- [86] K. Warke; J. Al-Smadi; D. Baxter et al. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*, 22:812–819, 2006.
- [87] U. Thoden; R. P. Gruber; J. U. Krainick et al. Langzeitergebnisse transkutane Nervenstimulation bei chronisch neurogenen Schmerzzuständen. *Nervenarzt*, 50:179–184, 1979.
- [88] U. Thoden. *Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)*, Kapitel in: Rosenow, D. E.; Tronnier V. M.; Göbel H.: Neurogener Schmerz: Management von Diagnostik und Therapie, Seiten 316–318. Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg, 1st edition, 2005.
- [89] J. M. Chung; K. H. Lee; Y. Hori et al. Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells. *Pain*, 19:277–293, 1984.
- [90] C. J. Woolf; G. D. Barrett; D. Mitchell et al. Naloxone-reversible peripheral electroanalgesia in intact and spinal rats. *Eur J Pharmacol*, 45:311–314, 1977.
- [91] K. A. Sluka; M. Deacon; A. Stibal et al. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 289:840–846, 1999.

- [92] K. A. Sluka; C. G. T. Vance; T. L. Lisi. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem*, 95:1794–1801, 2005.
- [93] G. S. Sabino; C. M. F. Santos; J. N. Francischi et al. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. *J Pain*, 9:157–163, 2008.
- [94] E. W. King; K. Audette; G. A. Athman et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain*, 115:364–373, 2005.
- [95] R. A. Wong; D. U. Jette. Changes in sympathetic tone associated with different forms of transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther*, 64:478–482, 1984.
- [96] G. R. Olyaei; S. Talebian; M. R. Hadian et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on sympathetic skin response. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 44:23–28, 2004.
- [97] J. L. Reeves; S. B. Graff-Radford; D. Shipman. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on experimental pain and sympathetic nervous system response. *Pain Med*, 5:150–161, 2004.
- [98] J. E. Sherry; K. M. Oehrlein; K. S. Hegge et al. Effect of burst-mode transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance. *Phys Ther*, 81:1183–1191, 2001.
- [99] H. J. Indergand; B. J. Morgan. Effects of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on limb blood flow in healthy humans. *Phys Ther*, 74:361–367, 1994.
- [100] R. Casale; R. Gibellini; M. Bozzi et al. Changes in sympathetic activity during high frequency T.E.N.S. *Acupuncture Electro*, 10:169–175, 1985.

- [101] C. Chen; M. I. Johnson; S. McDonough et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on local and distal cutaneous blood flow following a prolonged heat stimulus in healthy subjects. *Clin Physiol Funct I*, 27:154–161, 2007.
- [102] G. Hans; R. Sabatowski; A. Binder et al. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin*, 25:1295–1305, 2009.
- [103] K. F. Schulz; I. Chalmers; R. J. Hayes et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273:408–412, 1995.
- [104] R. C. Tait; J. T. Chibnall; S. Krause. The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain*, 40:171–182, 1990.
- [105] M. Grönblad; M. Hupli; P. Wennerstrand et al. Intercorrelation and test-retest reliability of the Pain Disability Index (PDI) and the Oswestry Disability Questionnaire (ODQ) and their correlation with pain intensity in low back pain patients. *Clin J Pain*, 9:189–195, 1993.
- [106] M. E. Geisser; R. S. Roth; M. E. Robinson. Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale and the Beck Depression Inventory: a comparative analysis. *Clin J Pain*, 13:163–170, 1997.
- [107] Radloff L. S.; Teri L. Use of the center for epidemiological studies-depression scale with older adults. *Clin Gerontologist*, 1-2:119–136, 1986.
- [108] B. S. Galer; M. P. Jensen. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*, 48:332–338, 1997.
- [109] J. A. Paice; F. L. Cohen. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs*, 20:88–93, 1997.

- [110] M. P. Jensen; P. Karoly. *Self-Report Scales and Procedures for Assessing Pain in Adults*, Kapitel in: D. C. Turk; R. Melzack: *Handbook of Pain Assessment*, Seiten 19–44. Guilford Press, New York, 3rd edition, 2010.
- [111] D. C. Turk; A. Okifuji. Detecting depression in chronic pain patients: adequacy of self-reports. *Behav Res Ther*, 32:9–16, 1994.
- [112] M. M. Weissmann; D. Sholomskas; M. Pottenger et al. Assessing depressive symptoms in five psychiatric populations: A validation study. *Am J Epidemiol*, 106:203–214, 1979.
- [113] M. E. Faulstich; M. P. Carey; L. Ruggiero et al. Assessment of depression in childhood and adolescence: an evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC). *Am J Psychiatry*, 143:1024–1027, 1986.
- [114] J. Bortz; N. Döring. *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*, Seiten 180–181. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 3rd edition, 2005.
- [115] J. T. Farrar; J. P. Young; L. LaMoreaux et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94:149–158, 2001.
- [116] R. H. Dworkin; D. C. Turk; K. W. Wyrwich et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*, 9:105–121, 2008.
- [117] N. Attal; G. Cruccu; M. Haanpää et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*, 13:1153–1169, 2006.
- [118] G. Cruccu; T. Z. Aziz; L. Garcia-Larrea et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*, 14:952–970, 2007.

- [119] K. J. Bär; S. Brehm; M. K. Boettger et al. Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 117:97–103, 2005.
- [120] C. Katona; R. Peveler; C. Dowrick et al. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. *Clin Med*, 5:390–395, 2005.
- [121] G. Adler; W. F. Gattaz. Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiat*, 34:687–689, 1993.
- [122] S. Klauenberg; C. Maier; H. J. Assion. Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140:332–343, 2008.
- [123] M. Narasimhan; N. Campbell. A tale of two comorbidities: Understanding the neurobiology of depression and pain. *Indian J Psychiatry*, 52:127–130, 2010.
- [124] F. Benedetti; C. Arduino; S. Costa et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer’s disease makes analgesic therapies less effective. *Pain*, 121:133–144, 2006.
- [125] J. Katz; N. B. Finnerup; R. H. Dworkin. Clinical trial outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology*, 70:263–272, 2008.
- [126] M. B. Max. *Small clinical trials*, Kapitel in: J. I. Gallin: Principles and Practise of Clinical Research, Seiten 207–224. Elsevier, New York, 2nd edition, 2007.
- [127] R. A. Moore; D. Gavaghan; M. R. Tramèr et al. Size is everything—large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain*, 78:209–216, 1998.
- [128] H. J. McQuay; R. A. Moore. Placebo. *Postgrad Med J*, 81:155–160, 2005.
- [129] R. Radhakrishnan; K. A. Sluka. Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate transcutaneous electrical nerve stimulation-Induced antihyperalgesia. *J Pain*, 6:673–680, 2005.

- [130] S. Oiki; T. Ohno-Shosaku; Y. Okada. Electric currents associated with directed migration of fibroblasts. *Biol Bull*, 176:123–125, 1989.
- [131] J. T. Ryaby. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, (355 Suppl):S205–15, 1998.
- [132] K. C. Balakatounis; A. G. Angoules. Low-intensity electrical stimulation in wound healing: review of the efficacy of externally applied currents resembling the current of injury. *Eplasty (Online)*, (Issue 8):Art. No.: e28, 2008.
- [133] N. Cheng; H. v. Hoof; E. Bockx et al. The effects of electric currents on ATP generation, protein synthesis, and membrane transport of rat skin. *Clin Orthop Relat Res*, (171):264–272, 1982.
- [134] B. Zhao; B. Song; J. Pu et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature*, 442:457–460, 2006.
- [135] S. Kanno; N. Oda; M. Abe et al. Establishment of a simple and practical procedure applicable to therapeutic angiogenesis. *Circulation*, 99:2682–2687, 1999.
- [136] N. E. Cameron; M. A. Cotter; S. Robertson. Chronic low frequency electrical activation for one week corrects nerve conduction velocity deficits in rats with diabetes of three months duration. *Diabetologia*, 32:759–761, 1989.
- [137] B. Kaada. Vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia. *Eur Heart J*, 3:303–314, 1982.
- [138] A. C. Mendonça; C. H. Barbieri; N. Mazzer. Directly applied low intensity direct electric current enhances peripheral nerve regeneration in rats. *J Neurosci Meth*, 129:183–190, 2003.
- [139] R. B. Borgens; J. W. Venable; K. R. Robinson. *Electric Fields in Vertebrate Repair: Natural and Applied Voltages in Vertebrate Regeneration*, Seiten 117–171. John Wiley & Sons, New York, 1st edition, 1989.

- [140] B. Rajpurohit; S. M. Khatri; D. Metgud et al. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation and microcurrent electrical nerve stimulation in bruxism associated with masticatory muscle pain—a comparative study. *Indian J Dent Res*, 21:104–106, 2010.
- [141] D. Gigo-Benato; T. L. Russo; S. Geuna et al. Electrical stimulation impairs early functional recovery and accentuates skeletal muscle atrophy after sciatic nerve crush injury in rats. *Muscle Nerve*, 41:685–693, 2010.
- [142] A. F. Baptista; J. R. S. Gomes; J. T. Oliveira et al. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation delay sciatic nerve regeneration after crush lesion in the mouse. *J Peripher Nerv Syst*, 13:71–80, 2008.
- [143] D. Kumar; H. J. Marshall. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care*, 20:1702–1705, 1997.
- [144] D. Kumar; M. S. Alvaro; I. S. Julka et al. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care*, 21:1322–1325, 1998.
- [145] M. A. Hamza; P. F. White; W. F. Craig et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care*, 23:365–370, 2000.
- [146] T. Forst; M. Nguyen; S. Forst et al. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab*, 17:163–168, 2004.
- [147] L. Reichstein; S. Labrenz; D. Ziegler et al. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia*, 48:824–828, 2005.
- [148] J. Oeltjenbruns; M. Schäfer. Clinical significance of the placebo effect. *Anaesthesia*, 57:447–463, 2008.

- [149] R. A. Deyo; N. E. Walsh; L. S. Schoenfeld et al. Can trials of physical treatments be blinded? The example of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. *Am J Phys Med Rehab*, 69:6–10, 1990.
- [150] D. G. Armstrong; L. A. Lavery; J.G. Fleischli et al. Is electrical stimulation effective in reducing neuropathic pain in patients with diabetes? *J Foot Ankle Surg*, 36:260–263, 1997.
- [151] P. M. Humpert; M. Morcos; D. Oikonomou et al. External electric muscle stimulation improves burning sensations and sleeping disturbances in patients with type 2 diabetes and symptomatic neuropathy. *Pain Med*, 10:413–419, 2009.
- [152] J.Oosterhof; H. J. A. Samwel; T. M. d. Boo et al. Predicting outcome of TENS in chronic pain: a prospective, randomized, placebo controlled trial. *Pain*, 136:11–20, 2008.
- [153] K. Pieber; M. Herceg; T. Paternostro-Sluga. Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Rehabil Med*, 42:289–295, 2010.
- [154] K. F. Schulz; D. A. Grimes. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*, 359:696–700, 2002.
- [155] G. Gossrau; M. Wähler; M. Kuschke et al. Microcurrent transcutaneous electric nerve stimulation in painful diabetic neuropathy: a randomized placebo-controlled study. *Pain Med*, 12:953–960, 2011.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei all jenen Personen bedanken, die mich auf unterschiedliche Weise unterstützt und zu dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle richtet sich mein Dank an Herrn Prof. Dr. med. Rainer Sabatowski, der mir als Doktorvater die Möglichkeit gab, die Arbeit an diesem spannenden Thema der Schmerztherapie durchzuführen. Ein großer Dank gilt auch meiner Betreuerin Frau Dr. med. Gudrun Gossrau, die sich stets Zeit nahm um über anstehende Probleme zu diskutieren und mir viele Anregungen gab. Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten Team des UniversitätsSchmerzCentrums, ohne dessen Hilfe die Bewältigung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank auch an Frau Birgit Konrad und das Team der Physiotherapeuten, welche die Durchführung der Studie in den Räumen der Physiotherapie an der Klinik für Orthopädie ermöglichten. Auch möchte ich mich an dieser Stelle recht herzlich bei allen Studienteilnehmern bedanken. Weiterhin danke ich Herrn Christian Theinert, Herrn Sebastian Weiser, Frau Dr rer. nat. Wiedemann und Herrn Karl Robert Suttner für ihre Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mir stets eine große Stütze gewesen sind.

Erklärung des Verfassers

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe. Die Dissertation wurde am UnviersitätsSchmerzCentrum der Unviersitätsklinik Dresden verfasst und von dem Leiter dieses Institutes Herrn Prof. Dr. med. Sabatowski wissenschaftlich betreut. Diese Dissertation wurde des Weiteren in vorliegender oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zum Zwecke eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht. Seitens des Promotionsbewerbers fanden bisher keine vorangegangenen erfolglosen Promotionsversuche statt. Die Ergebnisse der dieser Dissertationsschrift zugrunde liegenden Studie wurden mit dem Titel: „Microcurrent transcutaneous electric nerve stimulation in painful diabetic neuropathy: a randomized placebo-controlled study“ im Journal „Pain medicine“ veröffentlicht (Gossrau und Wähner 2011 [155]).

Ort, Datum

Michael Wähner

Thesen

1. Aufgrund der erhöhten Lebenserwartung von Diabetespatienten durch moderne Behandlungsstrategien und infolge des demografischen Wandels ist in Zukunft mit einer steigenden Rate an Erkrankungen an Diabetes mellitus und dessen Langzeitkomplikationen inklusive der diabetischen Neuropathie zu rechnen.
2. Die Behandlung der diabetischen Neuropathie stellt in der Schmerztherapie eine Herausforderung dar, da eine pharmakologische Monotherapie häufig keine ausreichende Symptomkontrolle bewirken kann. Multidisziplinäre Therapieansätze sind daher aktuell erforderlich.
3. **Der schmerztherapeutische Effekt von Mikroreizstromtherapie bei schmerzhafter, diabetischer Neuropathie ist in der vorliegenden Studie nicht höher als bei Behandlung mit Placebo. Damit kann Mikro-TENS nicht zur symptomatischen Therapie bei schmerzhafter, diabetischer Neuropathie empfohlen werden.**
4. Die Wirksamkeit komplexer Therapieprogramme der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit Langzeitreizstromtherapie und Physiotherapie sollte in weiteren kontrollierten klinischen Studien eruiert werden.